WD 598

Postverlagsort Berlin

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

H. K. MÜLLER
BONN

E. SCHRECK
ERLANGEN

159. BAND, 1. HEFT

MIT 32 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 10. JULI 1957)

BOSTON
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1957

Preis DM 23.60

raefes
rch.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/graefes-archive-clinical-experimental-ophthalmology_1957_159_1

Postverlagsort Berlin

ALBRECHT VON GRAEFES
ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

H. K. MÜLLER
BONN

E. SCHRECK
ERLANGEN

159. BAND, 1. HEFT

MIT 32 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 10. JULI 1957)

BOSTON
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1957

Graefes Arch.

Preis DM 23.60

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

(seit 1938) vereinigt mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2—33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" (seit 1938) vereinigt mit **„Archiv für Augenheilkunde"** erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Bergheimer Str. 20, Universitäts-Augenklinik.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Springer-Verlag
Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901
Berlin W 35, Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

J. F. Bergmann
München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 440535

---

159. Band

Inhaltsverzeichnis

1. Heft

Seite

Schwab, F., Untersuchungen über den Antikörpergehalt der Hornhaut unter verschiedenen Bedingungen. Mit 10 Textabbildungen 1

Bornschein, H., und G. Schubert, Bestandpotential und Akkommodationszustand des menschlichen Auges. Mit 2 Textabbildungen 45

Papst, W., und J. Heck, Der Erholungsverlauf des Elektroretinogramms nach intraocularer Ischämie und seine Beeinflussung durch Hypoglykämie. Mit 6 Textabbildungen 52

Schubert, G., Foveale Helligkeitsschwelle und Simultankontrast. Mit 2 Textabbildungen 60

Giroud, E., Zur Bestimmung des Blickfeldes. Mit 7 Textabbildungen . . . 66

Böck, J., H. Hellauer und K. Umrath, Über das Vorkommen des Erregungsstoffes der sensiblen Nerven im Kammerwasser bei Glaukom. Mit 1 Textabbildung 81

Küchle, H. J., und W. Rohrschneider, Elektroschock und Augenbinnendruck. I. Mitteilung. Die Bedeutung des peripheren Krampfgeschehens für Änderungen des Augendruckes. Mit 4 Textabbildungen 88

Fischer, F., Chorioiditis diabetica 105

Schweer, G., und W. H. Pook, Studien über das Glucosamin des Glaskörpers. VI. Mitteilung. Beziehungen zwischen Glucosamin- und Eiweißkonzentration im Glaskörperfiltrat beim Rind in Abhängigkeit vom Lebensalter und vom untersuchten Glaskörperbezirk 112

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

LABOTROPIN

das vollsynthetische Mydriaticum, hat beachtliche Vorzüge für Diagnose und Therapie

Arzneimittel	Stärke der Lösung in %	Tropfen	Beginn der Wirkung nach Minuten	Maximale Wirkung nach Minuten	Dauer des Maximums	Rückbildung zur Norm nach
Mydriasis						
Atropin	1	1	15	35	48 Std	8—9 Tagen
Scopolamin	1/8	1	8	45	24 Std	3—5 Tagen
Homatropin	1	2	9	50	3—4 Std	26—30 Std
Labotropin	1	2	4	20	4—5 Std	20 Std
Akkommodationslähmung						
Atropin	1	1	20	165	2—3 Tage	5—7 Tagen
Scopolamin	1/8	1	15	45	1—2 Tage	3 Tagen
Homatropin	1	2	10	105	3—4 Std	24 Std
Labotropin	1	2×2	10	45	1½ Std	5—6 Std

s. Brand, Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde **120**, 596 (1952)
Brand-Takáts, Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde **122**, 576 (1953)

Packungen und Preise:
Labotropin-Augentropfen 1%ig. Pipettenglas mit 5 ccm DM 1.50
(größere Packungen auf Wunsch)
Labotropin-Augensalbe 1—3%ig, 5 g . . . . . DM —.85
Klinikpackungen auf Anfrage

Muster und Literatur durch

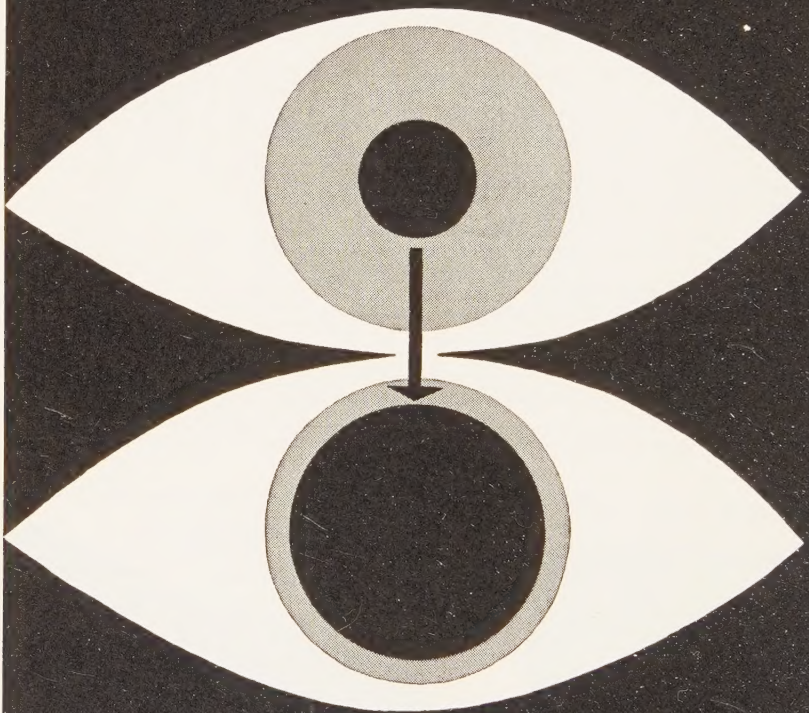
LABOPHARMA DR. JOHANNES RIESENBERG & CO. G.m.b.H.
Berlin W 35, Stauffenbergstraße 11-14 (vorm. Bendlerstraße)

VISUSKOP OCULUS

das neue Meßophthalmoskop

OCULUS

Mydriaticum ›Roche‹ ®



zur diagnostischen Pupillenerweiterung
schnell, intensiv und kurz wirkend, gut verträglich
Tropfen 10 ccm DM 2.35 o. U. St.

ROCHE

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 1—44 (1957)

Aus der I. Universitäts-Augenklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)

Untersuchungen über den Antikörpergehalt der Hornhaut unter verschiedenen Bedingungen

Von

F. Schwab

Mit 10 Textabbildungen

Die Teilnahme der Hornhaut an den Immunitätsvorgängen des Gesamtorganismus ist schon seit 1881 durch eine Beobachtung F. Löfflers wahrscheinlich gemacht. Er konnte zeigen, daß Kaninchen, die eine Impfung am Ohr mit Mäusesepticämiebacillen überstanden hatten, nach einiger Zeit für eine nachfolgende Hornhautimpfung unempfänglich wurden und umgekehrt Tiere, die eine primäre Hornhautinfektion durchgemacht hatten, für die nachfolgende Ohrimpfung immun wurden.

Die Befunde F. Löfflers wurden bestätigt (P. Römer 1902, S. Miyashita 1911 u. a.) und bald für eine Reihe weiterer antigener Substanzen gezeigt, daß die Hornhaut nicht nur an den aktiven, sondern auch an den passiven Immunisierungsvorgängen teilnimmt. So hat vor allem P. Römer im Rahmen seiner Bemühungen, eine Serumtherapie des Ulcus serpens zu schaffen, sowie seine Schüler W. Grüter und H. Gebb in zahlreichen Versuchen an einem großen Tiermaterial die Beziehungen der Hornhaut zur Gesamtimmunität studiert. Er konnte bereits 1902 den experimentellen Nachweis erbringen, daß die subcutane Einverleibung von Diphtherieheilserum, Schweinerotlaufserum bzw. Pneumokokkensera die Hornhaut der Versuchstiere gegen eine nachfolgende intracorneale Infektion mit dem entsprechenden Toxin oder Bacterium weitgehend schützt. H. Gebb (1910, 1911) konnte die Teilnahme der Hornhaut sowohl an der aktiven wie auch an der passiven Immunität für den Bacillus suisepticus zeigen.

Trotzdem es allgemein bekannt war, daß nach Überstehen einer Variola-Vaccine-Keratitis eine gewisse Zeit eine partielle örtliche Immunität der Hornhaut gegen eine Reinfektion zurückbleibt, wurde die Teilnahme der Hornhaut an der allgemeinen Vaccine-Immunität von den meisten Autoren abgelehnt (S. Prowazek 1905, Jürgens 1905, R. Kraus und R. Volk 1906, G. Nobl 1906, K. Süpfle 1909 u. a.). Demgegenüber konnte W. Grüter durch seine bekannten Arbeiten (1910, 1912 u. a.) an der für das Variola-Vaccine so empfindlichen Kaninchenhornhaut erstmals zeigen, daß bei einer bestimmten Versuchsanordnung — Reinfektion mit verdünnter Lymphe — auch die Hornhaut an der allgemeinen Vaccine-Immunität teilnimmt und nach subcutaner, cutaner

oder intravenöser Allgemeinimmunisierung eine partielle Hornhautimmunität auftritt. Diese Befunde wurden von L. Poleff (1922), T. Kuroda (1926) und Y. Yamada (1930) u. a. bestätigt, wobei es Kuroda auch gelang, nach primärer Hornhautinfektion mit Variola-Vaccine durch die intracutane Nachimpfung mit verdünnter Lymphe eine Immunität der Hautdecke nachzuweisen. S. Speakman und L. Ormsby (1955) konnten beim Kaninchen nach Inoculation der Haut oder der Hornhaut eines Auges mit Vaccinevirus Antikörper gegen das Vaccinevirus im Serum nachweisen (Komplementfixationstest von Craigie und Wishart); die Konzentration der Antikörper schien hoch genug, um der intakten Hornhaut einen gewissen Schutz gegen eine nachfolgende Inoculation zu geben.

W. Grüter (1920) und A. Löwenstein (1920) verdanken wir den experimentellen Beweis, daß beim Kaninchen nach Überstehen eines Impfherpes eine regionäre und spezifische Immunität der Hornhaut gegen eine Reinfektion zurückbleibt. R. Doerr und K. Vöchting (1921) konnten diese Befunde bestätigen und außerdem zeigen, daß auch auf dem nicht geimpften Auge nach Infektion mit dem Herpesvirus eine weniger heftige Keratitis mit längerer Inkubationszeit festzustellen war, d.h., daß die Immunität fast regelmäßig von einer Cornea auf die andere übergreift (s. auch R. Doerr[1]). In neueren Arbeiten konnten A. L. Florman und F. W. Trader (1947) sowie R. L. Hall, R. G. MacKneson und L. Ormsby (1955) weiters zeigen, daß beim Kaninchen nach Überstehen einer primären herpetischen Keratitis auch im Serum ein hoher Antikörpertiter nachweisbar ist und somit auch für das Herpesvirus den Beweis erbringen, daß eine Immunisierung des Allgemeinorganismus von der Hornhaut aus möglich ist.

Bei fast allen diesen Arbeiten sowie den Immunitätsversuchen anderer Autoren (s. zusammenfassende Darstellung bei A. C. Woods[2]) wurde mit wenigen Ausnahmen die Immunität der Hornhaut durch die klinische Beobachtung experimenteller Hornhautinfektionen beim Immuntier im Vergleich zum Kontrolltier festgestellt. Wenn auch die Ergebnisse dieser Versuche eindeutig zeigen, daß die Hornhaut an den Immunisierungsvorgängen des Gesamtorganismus teilnimmt, so sind genau quantitative Angaben über den Grad der Hornhautimmunität nur sehr vorsichtig zu bewerten, da eine reproduzierbare experimentelle Hornhautimpfung beim Tier immer sehr schwierig ist und die Reaktion auf die Reinfektion großen individuellen Schwankungen unterworfen ist.

[1] Doerr, R.: Ergebnisse der neueren experimentellen Forschungen über die Ätiologie des Herpes simplex und des Zoster. Ergebnisse in Zbl. Ophthalm. **14**, 705—735, 833—865 (1925); **15**, 1—19, 313—343, 537—573 (1926).

[2] Woods, A. C.: Allergy and immunity in ophthalmology. Baltimore: The Johns Hopkins Press 1933.

Um so wertvoller für diese Fragen erscheinen daher die Arbeiten, die die Immunität der Hornhaut durch direkten Antikörpernachweis im Hornhautextrakt mit serologischen Methoden bestimmten.

S. Miyashita (1911), der die meisten Befunde von Löffler und Römer bestätigen konnte, war der erste, dem es gelang, im Hornhautextrakt von Kaninchen, die aktiv gegen Hammelblut immunisiert worden waren, den hämolytischen Amboceptor nachzuweisen. Weiter konnte er zeigen, daß auch die passiv dem Organismus zugeführten Hämolysine in eine nicht entzündliche Hornhaut übergehen; eine Reizung des Auges (Kochsalzinjektion) führte zu einer deutlichen Erhöhung des Hämolysingehaltes der Hornhaut. Der Versuch, bei aktiver lokaler Immunisierung von der Hornhaut aus im Hornhautextrakt oder Serum den hämolytischen Amboceptor nachzuweisen, gelang nicht.

M. Zade (1912) konnte in der normalen Hornhaut von aktiv mit Menschen- oder Pferdeserum, Hammelblutkörperchen bzw. Choleravibrionen immunisierten Kaninchen die entsprechenden Präcipitine (Schichtmethode), Hämolysine (Hämolysinversuch und Agglutinine (Agglutinationsprobe) nachweisen und zeigen, daß die Hornhaut eines gereizten Auges (nach Vorderkammerpunktion) einen wesentlich höheren Antikörpergehalt aufwies. Nach intravenöser Injektion von Tetanusantitoxin fand er beim Kaninchen Tetanusantitoxin im Kammerwasser und im Hornhautextrakt des gereizten Auges (zweimalige Kammerpunktion); das Kammerwasser und die Hornhaut des nicht punktierten Auges ergaben ein negatives Resultat (geprüft durch Virulenzversuch an weißen Mäusen).

G. Bursuk (1928) immunisierte Kaninchen aktiv durch mehrmalige intracorneale Injektion von abgetöteten Typhusbacillen sowie mit Staphylokokkenvaccine. Der Agglutinationstiter der Hornhautextrakte lag im Durchschnitt höher als der des Serums. Dasselbe Verhältnis fand er bei der Opsoninuntersuchung und bei der Untersuchung auf Bakteriolysine.

Z. Bruckner (1929), der den Einfluß der Hypotonie des Auges auf den Hämolysingehalt der Hornhaut des Kammerwassers und des Glaskörpers beim normalen und aktiv gegen Hammelblutkörperchen immunisierten Kaninchen quantitativ untersuchte, konnte die Ergebnisse von Miyashita und Zade bestätigen und weiter zeigen, daß der Hämolysingehalt des Hornhautextraktes bei Bulbushypotonie durch Skleraltrepanation bis auf das 20fache, bei Hypotonie aus anderer Ursache (Verlust an Glaskörper nach Punktion oder Sklerotomia posterior) entsprechend der größeren Hypotonie noch stärker erhöht war.

R. Thompson und Mitarbeiter (1936, 1937, 1950) untersuchten in einer Reihe von Arbeiten den Präcipitingehalt des Preßsaftes verschiedener Augengewebe des Kaninchens nach allgemeiner und lokaler

Immunisierung mit verschiedenen Eiweißkörpern. Nach einer Serie von intravenösen Injektionen einer Lösung von kristallisiertem Eialbumin fanden sie Präcipitine im Serum und in der Hornhaut; in der Bindehaut und in der Sklera zeigten sich nur Spuren. Nach Immunisierung über die Hornhaut durch intracorneale Injektion der Eiweißlösung war 10 Tage nach der letzten Antigeninjektion der Präcipitingehalt der Hornhaut etwa 8mal so hoch wie der des Serums; der Preßsaft aus den übrigen Geweben wie Conjunctiva, Sklera, Iris und Chorioidea war ebenso wie das Kammerwasser negativ. Eine Bestrahlung der Hornhaut mit Grenzstrahlen (Bucky, Wellenlänge 2 Å) nach bzw. vor und nach der Antigeninjektion in die Hornhaut zeigte eine deutliche Erhöhung des Präcipitingehaltes der bestrahlten Hornhaut gegenüber der unbehandelten, besonders dann, wenn die Bestrahlung einige Tage vor der Antigeninjektion ausgeführt worden war. Wurde in jede Hornhaut ein verschiedenes Antigen (Hühnereialbumin bzw. menschliches Serumalbumin) injiziert, so fand sich in jeder Hornhaut nur der dem injizierten Antigen entsprechende Antikörper; im Blutserum fanden sich beide Antikörper.

C. L. Oakley, I. Batty und G. H. Warrack konnten in neuerer Zeit (1955) unter anderem auch Tetanus- und Diphtherieantitoxin im Hornhautextrakt nachweisen.

Der Nachweis der Antikörper mit serologischen Methoden im Hornhautextrakt oder Preßsaft in diesen Arbeiten bestätigte in eindeutiger Weise die zahlreichen Befunde früherer Autoren, die die Teilnahme der Hornhaut an den Immunitätsvorgängen allein auf Grund klinischer Beobachtungen experimenteller Hornhautinfektionen beim Immuntier im Vergleich zum Kontrolltier feststellten.

Die quantitative Auswertung der Ergebnisse zeigte, daß der Antikörpergehalt der Hornhaut ähnlich wie der des Kammerwassers (K. Wessely 1902 und 1903, A. Leber 1906, M. zur Nedden 1907, R. Salus 1910 u. a.) durch Reizung des Auges beeinflußt wird.

S. Miyashita (1911), M. Zade (1912), Z. Bruckner (1929) u. a. fanden, wie bereits erwähnt, daß alle Eingriffe, die zu einer Hypotonie des Auges führen (Vorderkammerpunktion, Trepanation, Glaskörperpunktion) eine deutliche Erhöhung des Antikörpergehaltes der Hornhaut bewirken. Sie konnten somit auch auf diese Weise die Richtigkeit der Annahme von M. zur Nedden (1907), daß die bekannte rasche Abheilung eines Hornhautgeschwüres nach Perforation nicht nur durch die Zunahme der Antikörper des Kammerwassers, sondern vor allem durch die Zunahme der Antikörper in der Hornhaut bedingt sei, bestätigen.

R. Thompson und Mitarbeiter (1937) konnten zeigen, daß die Bestrahlung der Hornhaut mit Grenzstrahlen, wenn sie einige Tage vor der Antigeninjektion vorgenommen wurde, eine deutliche Erhöhung des Präcipitingehaltes der bestrahlten Hornhaut gegenüber der unbehan-

delten zeigte und somit vielleicht eine teilweise Erklärung für den so oft günstigen Erfolg bei der therapeutischen Anwendung dieser Strahlen bei oberflächlichen Erkrankungen der Hornhaut geben.

Da der Antikörpergehalt eines Gewebes nicht nur für die Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen, sondern auch für das allergische Geschehen von außerordentlicher Bedeutung ist, war die Frage naheliegend, ob auch weniger tiefgreifende Eingriffe am Auge, wie es ja die Vorderkammerpunktion, eine Trepanation oder eine Glaskörperpunktion darstellen, den Antikörpergehalt der Hornhaut beeinflussen können.

Deswegen haben wir es uns zur Aufgabe gemacht, den *Antikörpergehalt der Hornhaut nach lokaler Cortisonapplikation, nach Hyaluronidaseapplikation und nach Röntgenbestrahlung der Hornhaut* — therapeutische Maßnahmen, wie sie in der augenärztlichen Praxis täglich bei einer Reihe von Erkrankungen bzw. Operationen durchgeführt werden — zu untersuchen.

Die Klärung dieser Fragen scheint für den Augenarzt um so wichtiger, da über die Beeinflussung der zirkulierenden Antikörper im Blut durch Nebennierenrindenhormone, ACTH oder Cortison bereits eine große Zahl von Arbeiten mit vollkommen widersprechenden Resultaten vorliegt (s. zusammenfassende Darstellung bei D.W. Lukens[1] und F. Scheiffarth[2]). Angaben über den Antikörpergehalt der Hornhaut nach lokaler Cortisonapplikation liegen bis jetzt, soweit uns die Literatur zugänglich war, nur von R. Thompson und Mitarbeiter (1954) vor, die über eine deutliche Herabsetzung des Präcipitingehaltes der Hornhaut berichten.

Die seit der experimentellen Arbeit von C.K. Kirby, J.E. Eckenhoff und J.P. Looby (1949) bekannte, durch Zusatz von Hyaluronidase zum Lokalanaestheticum erzielbare erhebliche Intensivierung der Infiltrations- und Leitungsanaesthesie wurde von W.S. Atkinson (1949) das erstemal in der Augenheilkunde angewendet. Die guten Erfolge vor allem bei der Akinese und den verschiedenen Augenmuskeloperationen wurden von J.E. Lebensohn (1950), J. Fuchs (1954) u. a. bestätigt und der Zusatz von Hyaluronidasepräparaten zum üblichen Anaesthetikum findet auch heute in der Augenchirurgie immer mehr Verwendung. Hyaluronidase (Permeabilität steigernd) und Cortison (Permeabilität herabsetzend) beeinflussen die Permeabilität tierischer Membranen in antagonistischem Sinne (J. Seifter und Mitarbeiter 1949, J. Seifter 1952 u. a.). Da der bekannte permeabilitätssteigernde Effekt der Hyaluronidase (Duran-Reynals 1942, K.J. Meyer 1947 u. a.) das Haften des Antigen

[1] Lukens, D.W.: Medical uses of Cortisone. New York: The Blakiston Company, Inc. 1954.

[2] Scheiffarth, F.: Der gegenwärtige Stand der Allergieforschung. In Ergebnisse der medizinischen Grundlagenforschung, Bd. 1, S. 443—524. Stuttgart: Georg Thieme 1956.

am Injektionsort und damit die Antikörperproduktion beeinflussen könnte, haben wir auch den Antikörpergehalt der Hornhaut nach lokaler Hyaluronidaseapplikation in unsere Untersuchungen einbezogen.

Die schon fast ein halbes Jahrhundert bekannte Beeinflussung der Antikörperproduktion durch Röntgenstrahlen ist von zahlreichen Faktoren wie Strahlenart, Dosis, Zeit der Bestrahlung vor oder nach der Antigeninjektion oder Art der Behandlung, Ganzbestrahlung oder Lokalbestrahlung weitgehend abhängig (s. zusammenfassende Darstellung von W. H. Taliaferro und L. G. Taliaferro 1951, und F. J. Dixon, W. Talmage und H. Maurer 1952). Da bezüglich des Antikörpergehaltes der Hornhaut nur die oben erwähnte Mitteilung von R. Thompson und Mitarbeiter, die mit Grenzstrahlen arbeiteten, vorliegt, haben wir bei unseren Versuchen auch den Antikörpergehalt der Hornhaut nach Röntgenbestrahlung des Auges mit einer Dosis von 200 r untersucht.

Eigene Untersuchungen

Da der Antikörpergehalt der Körperflüssigkeiten und Gewebe weitgehend vom Immunisierungsmodus und von dem verwendeten Antigen abhängig ist (H. Schmidt 1951) und außerdem für den gefundenen Wert der Antikörperkonzentration in einem Gewebe die Methoden der Gewinnung der Untersuchungsflüssigkeit (Extraktion, Preßsaft) eine maßgebende Rolle spielt, waren die Angaben der früher erwähnten Autoren über den Antikörpergehalt der Hornhaut für unsere vergleichenden Untersuchungen nur bedingt verwertbar.

Es mußte daher zunächst in einer Reihe von Vorversuchen für das zu verwendende Antigen der geeignete Immunisierungsmodus, der einen möglichst hohen Antikörpergehalt der Hornhaut gibt, sowie der günstigste Zeitpunkt zur Gewinnung des Hornhautextraktes festgelegt werden.

Da nach Immunisierung über die Hornhaut ein höherer Antikörpergehalt der Hornhaut als im Serum zu erwarten ist (G. Bursuk und R. Thompson und Mitarbeiter), haben wir bei unseren Untersuchungen die Immunisierung ebenfalls durch intracorneale Antigeninjektion vorgenommen, wobei zu beachten war, daß durch die Antigeninjektion keine stärkere Reizung des Auges auftritt und das Intervall zwischen den Injektionen so gewählt wird, daß Überempfindlichkeitsreaktionen vermieden werden. Da wir den Antikörpergehalt jeder einzelnen Hornhaut bestimmen wollten, mußte weiters eine serologische Methode gewählt werden, die es gestattet, auch mit geringen Mengen Untersuchungsflüssigkeit quantitative Bestimmungen durchzuführen.

Da über den Agglutinin- und Präcipitingehalt der Hornhaut die meisten Erfahrungen vorliegen (G. Bursuk 1928, B.C. Seegal und Mitarbeiter 1933, und R. Thompson und Mitarbeiter 1936/37, 1950 und die bekannte Widal-Reaktion für Agglutinine und die in neuerer Zeit von

J. Oudin (1948) angegebene Gel-Präcipitationsmethode für Präcipitine es gestattet, auch mit sehr geringen Mengen Untersuchungsflüssigkeit quantitative Bestimmungen durchzuführen, haben wir bei unseren Untersuchungen die Tiere mit Typhusvaccine (Versuchsreihe I) und Rinderserumalbumin (Versuchsreihe II) immunisiert und den Agglutinin- bzw. Präcipitingehalt der Hornhaut, des Kammerwassers und des Serums mit den oben erwähnten Methoden bestimmt.

Die vergleichenden Untersuchungen in jeder Versuchsreihe wurden in 5 Gruppen durchgeführt. Die Tiere der Gruppe A wurden über beide Hornhäute immunisiert, die Tiere der Gruppe B nur über eine Hornhaut. Die Gruppe A bzw. B diente als Vergleichsgruppe und wurde nicht weiter behandelt. Die Tiere der Gruppe C, D und E wurden in gleicher Weise wie die Tiere der Gruppe A über beide Hornhäute immunisiert, erhielten aber gleichzeitig mit jeder Antigeninjektion auf einem Auge subconjunctival Cortison (Gruppe C), subconjunctival Hyaluronidase (Gruppe D); die Tiere der Gruppe E bekamen 5 Std vor der letzten Antigeninjektion eine Röntgenbestrahlung auf einem Auge.

Sämtliche Tiere jeder Versuchsgruppe wurden zu gleicher Zeit getötet und der Antikörpergehalt der Hornhaut, des Kammerwassers und des Serums bestimmt.

Material und Methode

Antigen. In Versuchsreihe I wurde zur Immunisierung Salmonella typhi, abgetötet mit 0,5%igem Phenol, in physiol. NaCl aufgeschwemmt, verwendet. Die Konzentration der Aufschwemmung betrug 2×10^9/ml.

Versuchsreihe II. Bei den ersten Versuchen wurde als Antigen Rinderalbumin Behringwerke 20%ig verwendet; bei den quantitativen Untersuchungen das Serumalbumin vom Rind trocken-„reinst" Behringswerke in einer von uns selbst hergestellten 20%igen Lösung in physiol. NaCl.

Immunisierung. Als Versuchstiere dienten gesunde ausgewachsene Kaninchen von etwa 3000 g Körpergewicht. Nach Oberflächenanaesthesie mit zweimal Eintropfen von 0,4%igem Novesin wurde die Antigenlösung mit einer auf 0,01 ml graduierten Tuberkulinspritze, die mit einer feinen Nadel versehen war, intracorneal in die Mitte der Hornhaut injiziert; bei richtiger Lage der Injektion sah man in der Mitte der Hornhaut eine bläulich-weiße undurchsichtige, blasenartige Vorwölbung.

Bei den ersten Vorversuchen wurden 0,15 ml der Typhusvaccinelösung bzw. 0,1 ml der 20%igen Rinderserumalbuminlösung zuerst täglich, bei den weiteren Versuchen dann nurmehr jeden 2. Tag intracorneal injiziert; im ganzen 3 Injektionen. Wegen stärkerer Reizzustände wurde für unsere vergleichenden Untersuchungen die Einzeldosis je Hornhaut für die Typhusvaccine auf 0,06 ml und für das Rinderserumalbumin auf 0,05 ml reduziert. Die intracorneale Injektion wurde jeden 2. Tag vorgenommen; im ganzen 3 Injektionen.

Gewinnung des Serums, des Kammerwassers und des Hornhautextraktes

Bei den Tieren, die in den Vorversuchen verwendet wurden, wurde vor der Immunisierung bzw. 1 und 2 Wochen nach der letzten Antigeninjektion Blut zur Gewinnung des Serums aus der Ohrvene entnommen. Da wiederholte Blutabnahmen

auf die Antikörperbildung einen störenden Einfluß haben können, wurde bei den Tieren, die zu den vergleichenden quantitativen Untersuchungen bestimmt waren, nur einmal knapp vor der Tötung der Tiere, die durch Nackenschlag erfolgte, Blut aus der Ohrvene entnommen.

Das Kammerwasser wurde sofort nach der Tötung des Tieres durch Vorderkammerpunktion mit einer feinen Nadel gewonnen. Die erhaltene Menge betrug im Durchschnitt 0,3 ml, die sofort mit gleicher Menge physiologischer NaCl versetzt wurde.

Die Hornhaut wurde nach der Vorderkammerpunktion mit einer Schere 1 mm innerhalb des Limbus vom übrigen Bulbus abgetrennt. Nach mehrmaligem Abspülen mit physiologischer NaCl, um etwa anhaftende Kammerwasser- oder Blutreste zu entfernen, wurde die Hornhaut in ein steriles, vorher gewogenes Fläschchen gebracht und 0,5 ml physiologischer NaCl zugesetzt, gewogen und 24 Std bei 4° im Eiskasten aufbewahrt. Dann wurde die Hornhaut aus dem Fläschchen entfernt und in einer Glasschale mit einer feinen Schere in kleinste Teilchen zerschnitten. Die zerschnittenen Hornhautteilchen sowie die restliche Flüssigkeit aus dem Wägefläschchen wurden in ein Wassermannröhrchen gebracht und neuerlich physiologische NaCl zugesetzt, und zwar bei den Hornhäuten, die zur Agglutinationsprobe bestimmt waren 0,5 ml, bei den Hornhäuten für den Präcipitintest 0,7 ml, so daß die gesamte, zu jeder einzelnen Hornhaut zugesetzte Flüssigkeitsmenge bei den Tieren der Versuchsreihe I (Agglutinintest) 1,0 ml, bei den Tieren der Versuchsreihe II (Präcipitintest) 1,2 ml betrug. Diese Werte wurden im folgenden als Standard- und Ausgangswerte für die Verdünnungsreihen des Hornhautextraktes genommen. Nach neuerlichem 48stündigem Aufbewahren im Eisschrank und darauffolgendem 3—4stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurden die Wassermannröhrchen mit dem Hornhautextrakt $^1/_2$ Std lang zentrifugiert und die wasserklare überstehende Flüssigkeit zur Ansetzung der Versuche abgenommen.

Serologische Teste

Versuchsreihe I. Zum Nachweis der Agglutinine in Serum, Kammerwasser und Hornhautextrakt wurde die Agglutinationsprobe nach Widal angewandt. Als Antigen diente eine Aufschwemmung von Salmonella typhi in physiologischer NaCl mit 0,5%igem Phenolzusatz, Keimzahl 10^9/ml. Bei der Durchführung der Agglutinationsprobe wurde das Kaninchenserum unverdünnt, das Kammerwasser in einer Verdünnung 1:1 mit physiologischer NaCl und der Hornhautextrakt in der Stammlösung (Hornhaut + 1,0 ml physiol. NaCl) als Ausgangswert für die geometrische Verdünnungsreihe genommen. Jedes Röhrchen enthielt 0,2 ml agglutininhältige Probe, der 0,2 ml Antigen zugesetzt wurde. Die Bebrütungstemperatur betrug 37°. Die Ablesung erfolgte nach 20 Std sowohl makroskopisch als auch mit Hilfe einer Lupe. Da es sich hauptsächlich um die Bestimmung der O-Agglutination gehandelt hat, wurde das Augenmerk auf das Auftreten einer an den Rändern wulstigen oder gezackten Haut gerichtet, die bei stärkerem Schütteln in feinste Körnchen zerfiel (körnige Agglutination) (L. Hallmann[1]).

Versuchsreihe II. Die Bestimmung der Präcipitine im Serum, im Kammerwasser und im Hornhautextrakt wurde mit der von J. Oudin (1948, 1949, 1952) ausgearbeiteten Gel-Präcipitierungsmethode vorgenommen. Die Methode besteht in der Überschichtung der festen Immunserum- bzw. Kammerwasser- oder Hornhautextrakt-Agarschichte, die den Antikörper enthält mit der Antigenlösung. Das Antigen-Antikörperpräcipitat bildet sich als ein scharf umgrenztes Band aus, welches im Röhrchen entsprechend der Diffusion des Antigen in den Agar nach abwärts

[1] Hallmann, L.: Bakteriologie und Serologie. Stuttgart: Georg Thieme 1950.

wandert. Wie J. Oudin zeigen konnte, bildet sich bei einem einfachen präcipitierenden System, bei dem nur ein Antigen mit einem Antikörper reagiert, nur ein einziges Präcipitationsband aus (s. Abb. 1), während bei multiplen Systemen, bestehend aus mehreren Antigenen und Antikörpern, mehrere Präcipitationsbänder entstehen (s. Abb. 2). Die Verschiebung bzw. Wanderung dieser Präcipitationszone kann bis auf 0,1 mm genau gemessen werden und stellt eine lineare Funktion der Quadratwurzel der Zeit dar.

Bei unserer Versuchsanordnung wurde als Gelierungsmittel reinster ausgewaschener und filtrierter Agar verwendet, der nach dem Lösen und Einstellen auf

Abb. 1. Einfaches präcipitierendes System. Ein Präcipitationsband mit einem Maximum. (Versuchsreihe II, Antigen: 20%ige Lösung von Serumalbumin vom Rind trocken-„reinst" in physiol. NaCl)

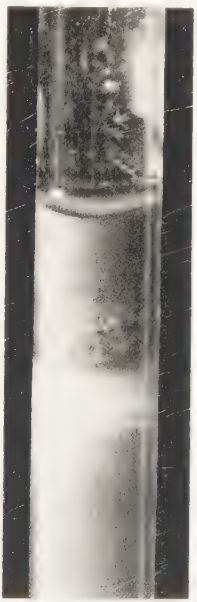


Abb. 2. Multiples präcipitierendes System. 2 Präcipitationsbänder. (Versuchsreihe II. Vorversuche Antigen: Rinderalbumin Behringwerke 20%ig)

eine Konzentration von 2,4% bei 115° C autoklaviert wurde. Die Lösung des Agar wurde in physiologischer NaCl vorgenommen. Die für die Versuche verwendeten Röhrchen waren aus Jenaglas angefertigt und hatten eine Länge von 10 cm und eine lichte Weite von 4 mm. Alle bei diesen Versuchen in Gebrauch befindlichen Glasgeräte wurden vor ihrer Verwendung sterilisiert. Bei allen Versuchen wurde der Antikörperanteil in den Agar eingearbeitet und zwar so, daß die geschmolzene 0,6%ige Agarlösung mit dem gleichen Volumen Serum bzw. Hornhautextrakt (1 ml Agar + 1 ml Serum bzw. Hornhautextrakt) bei einer Temperatur von 45—48° C in einem Kölbchen gut vermischt wurde und anschließend 1,0 ml dieser Mischung in das Teströhrchen abgefüllt. Die bei den Immunsera bzw. Hornhautextrakten hergestellten Halbierungsreihen wurden, um die Agarkonzentration nicht zu ändern, mit 0,3%iger Agarlösung hergestellt. Da vom Kammerwasser keine Verdünnungsreihen hergestellt wurden, wurden nur 0,5 ml Kammerwasser der Originalverdünnung (1:1) mit 0,5 ml 0,6%igem Agar gemischt. Nach dem

Erstarren der Agar-Antikörperschichte wurde je Röhrchen 0,5 ml einer 2,5%igen Rinderserumalbuminlösung als Antigen zugegeben. Sowohl die Agar-Antikörpermischung als auch der Antigenanteil wurden, um eventuellen Infektionen vorzubeugen, mit Merthiolat 10^{-4} versetzt. Um ein Verdunsten zu vermeiden, wurden die Röhrchen mit einem sterilen Gummipfropfen verschlossen. Die Teströhrchen wurden während der ganzen Versuchsdauer im Brutschrank bei einer Temperatur von 28° C aufbewahrt.

Das Auftreten des Präcipitates wurde in vielen Fällen bereits nach 24 Std deutlich sichtbar. Die Wanderung des Präcipitates von der Agar-Flüssigkeitstrennungslinie in die Agarschicht wurde alle 24 Std gemessen. Nach den Erfahrungen der Vorversuche wurden für die quantitativen Vergleichsuntersuchungen beim Immunserum eine Verdünnungsreihe bis zu 5 Röhrchen, bei den Hornhautextrakten bis zu 4 Röhrchen und bei dem Kammerwasser die Originalverdünnung (1:1) ausgewertet.

Quantitative Auswertung

Die Bestimmung der Konzentration des Antikörpers bei gleichbleibendem Wert der Anfangskonzentration des Antigen ist nach J. Oudin durch Auswertung der Formel

$$h/\sqrt{t} = \alpha \log (a/a_0) \tag{1}$$

gegeben.

Hierbei bedeutet:

h — Verschiebung bzw. Wanderung der Präcipitationszone, gemessen in Millimeter als Abstand zwischen der Agarflüssigkeitstrennungslinie und dem unteren scharfen Präcipitatsrand,

t — Diffusionsdauer,

a — Anfangskonzentration des Antikörpers,

a_0 — extrapolierter Wert von a, für welchen gilt: $h/\sqrt{t} = 0$,

α — Konstante < 0 (Dimension mm/min $^{\frac{1}{2}}$) abhängig von der Natur des Antigen.

Die Bestimmung der Konzentration des Antigen bei gegebenem Wert der Anfangskonzentration des Antikörpers ist durch die Formel:

$$h/\sqrt{t} = \gamma \log (g/g_0) \tag{2}$$

gegeben.

g — Anfangskonzentration des Antigen,

g_0 — extrapolierter Wert von g, für welchen gilt: $h/\sqrt{t} = 0$,

γ — Konstante > 0, abhängig von der Natur des Antigen.

Aus der oben angeführten Gl. (1) geht hervor, daß für eine bestimmte Antigen-Antikörperkonzentration gilt:

$$h/\sqrt{t} = k \tag{3}$$

k = konstant

Daher ist auch h proportional $\sqrt{t}$, wie bereits J. Oudin, E. L. Becker und J. Munoz (1949) und J. Munoz und E. L. Becker (1950) u. a. durch zahlreiche Versuche an einfachen Systemen feststellen konnten.

Um die Gültigkeit dieser Beziehungen auch für das von uns als Antigen verwendete Rinderserumalbumin zu überprüfen, wurde bei zahlreichen unverdünnten Immunsera und Hornhautextrakten (Stamm-

lösung) und ihren entsprechenden geometrischen Verdünnungsreihen die Verschiebung der Präcipitationszone in Abhängigkeit von der Zeit t durch wiederholte h-Messungen ermittelt.

In Abb. 3 sind die Ergebnisse für das unverdünnte Immunserum sowie für die Verdünnungen auf die Konzentration $^1/_2$, $^1/_4$ und $^1/_8$ des Ausgangswertes eines über beide Hornhäute immunisierten Kaninchens (Nr. 123) graphisch dargestellt.

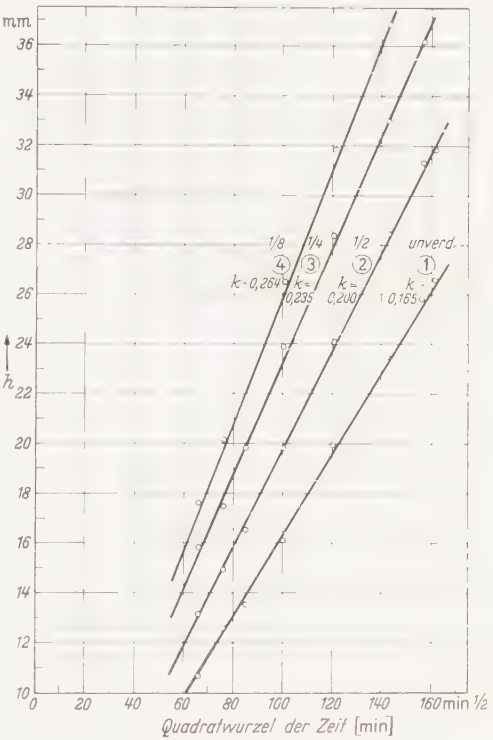


Abb. 3. Immunserum (Kan. 123). Abhängigkeit der Verschiebung h (in mm) der Präcipitationszone von der Zeit t (Quadratwurzel der Zeit in min)

Auf der Abscisse ist die Quadratwurzel der Zeit in Minuten, auf der Ordinate die Verschiebung des h in Millimeter aufgetragen. Von den Geraden, die zum Koordinatenursprung hin konvergieren, entspricht die Gerade *1* (rechts in der Abb. 3) dem unverdünnten Immunserum, die Gerade *2* der Konzentration $^1/_2$, die Gerade *3* der Konzentration $^1/_4$ und die Gerade *4* der Konzentration $^1/_8$ des Ausgangswertes.

Wie aus der Abb. 3 hervorgeht, ist auch für das von uns verwendete Antigen Rinderserumalbumin (System Rinderserumalbumin-Kaninchenimmunserum) für eine bestimmte Konzentration des Antikörpers bei gleichbleibendem Wert der Antigenkonzentration, die Verschiebung der Präcipitationszone h proportional der Quadratwurzel aus der Zeit.

Wie aus Abb. 3 weiter hervorgeht, kann der Wert $h/\sqrt{t} = k$ als Steigung der einzelnen Geraden: *1* unverdünntes Immunserum, $k = 0{,}165$; *2* Verdünnung $^1/_2$, $k = 0{,}200$; *3* Verdünnung $^1/_4$, $k = 0{,}235$; *4* Verdünnung $^1/_8$ $k = 0{,}264$, ermittelt werden; er ist um so größer, je geringer die Antikörperkonzentration ist.

In Abb. 4 ist die Abhängigkeit der Größe $h/\sqrt{t}$ von der Antikörperkonzentration a (bei Konstanthaltung der Antigenkonzentration) für das in Abb. 3 ausgewertete Immunserum (Kaninchen Nr. 123) und seiner Verdünnungen $^1/_2$, $^1/_4$ und $^1/_8$ graphisch dargestellt.

Auf der Abszisse ist für jede der 4 Geraden der entsprechende Wert $h/\sqrt{t}$ linear aufgetragen. Für die Darstellung der Konzentration wurde entsprechend der Formel (1) eine Ordinate mit logarithmischer Skalenteilung gewählt. Die Konzentration der einzelnen Glieder der geometrischen Verdünnungsreihe wurde auf das unverdünnte Immunserum

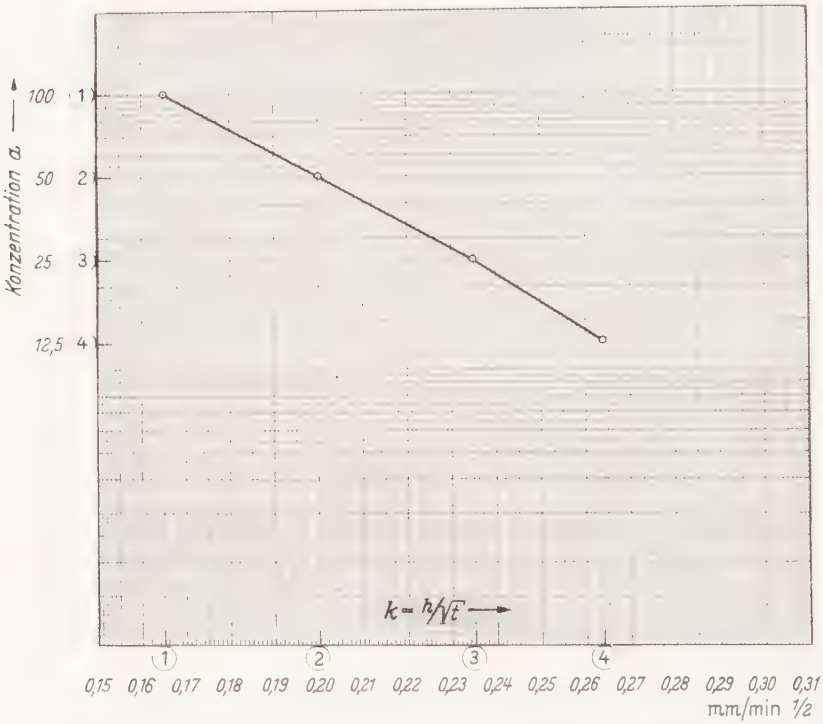


Abb. 4. Abhängigkeit der Größe $h/\sqrt{t}$ von der Antikörperkonzentration a

(Konzentration = 100) bezogen und beträgt somit 50, 25 bzw. 12,5. Die Verbindungslinie der Meßpunkte ergibt (zwischen den Konzentrationswerten 100 und 25) eine Gerade[1]. Zufolge der Auftragung des Logarithmus der Antikörperkonzentration auf der Ordinate war dies auch zu erwarten, da Formel (1) auch in der Form: $h/\sqrt{t} = \alpha \log a - \alpha \log a_0$ geschrieben werden kann: $h/\sqrt{t}$ somit eine lineare Funktion von $\log a$ ist.

[1] Die Neigung der Geraden entspricht der Konstante α; sie ist im Bereiche der Konzentration 25 – 100 gleich groß. Da die Antikörperkonzentration der einzelnen Versuchstiere, bezogen auf die Mittelwerte der Konzentration der Vergleichsgruppe A durch graphische Interpolation sehr leicht bestimmt werden kann, wurde auf die wesentlich kompliziertere Berechnung der Konzentration und die dafür erforderliche Bestimmung von α verzichtet. Die Konzentration a_0 kann aus der Zeichnung graphisch ermittelt werden, wenn die Gerade bis zum Schnittpunkt mit der Abszisse ($h/\sqrt{t} = 0$) verlängert wird.

Für eine beliebige Konzentration des Antikörpers, die sich nicht mit einem Wert der geometrischen Verdünnungsreihe deckt, kann somit durch Bestimmung des Wertes h | t die zugehörige Konzentration, bezogen auf das gegebene unverdünnte Immunserum, graphisch ermittelt werden.

In gleicher Weise wurde für eine große Anzahl Verdünnungsreihen von Immunsera sowie auch von Hornhautextrakten festgestellt, daß sie alle auf parallelen Geraden liegen. Erst bei einer Serumverdünnung unter $^1/_4$ ist manchmal eine geringe Abweichung von der Geraden festzustellen und zwar liegt die Konzentration (um maximal 3%) tiefer als sich nach dem sonstigen geradlinigen Verlauf erwarten ließe. Bei den Verdünnungsreihen der Hornhautextrakte bis $^1/_4$ ergab sich praktisch keine Abweichung von einer Geraden.

Da es bei unseren vergleichenden Untersuchungen nicht erforderlich war, absolute Werte der Antikörperkonzentration zu ermitteln, wurden die Werte der gefundenen Antikörperkonzentration im Blutserum der einzelnen Tiere auf den Mittelwert der Antikörperkonzentration von 6 über beide Hornhäute immunisierten, sonst nicht behandelten Kaninchen bezogen und dieser Mittelwert als Konzentration = 100 (für das Serum) angenommen.

Da die Konzentration und die Zusammensetzung der kolloiden und kristalloiden Substanzen des Serums mit dem Hornhautextrakt nicht sicher vergleichbar ist und weiter der Hornhautextrakt relativ hoch verdünnt ist (Hornhaut + 1,2 ml physiol. NaCl), wurde zur Beurteilung der Antikörperkonzentration der einzelnen Hornhäute nicht auf den Mittelwert des Blutserum bezogen, sondern auf den Mittelwert der Antikörperkonzentration, der bei den 12 Hornhäuten der oben erwähnten 6 Tiere gefunden wurde. Dieser Mittelwert wurde ebenfalls als Konzentration = 100 (für die Hornhaut) angenommen und die bei den einzelnen Tieren gefundenen Hornhautwerte auf diesen bezogen.

Ergebnisse

Versuchsreihe I

Antigen: Aufschwemmung von Salmonella typhi in physiol. NaCl mit 0,5%igem Phenolzusatz, Keimzahl 2×10^9/ml.

Vorversuche. Der Antikörpergehalt der einzelnen Gewebe und Körperflüssigkeiten ist von dem verwendeten Antigen und dem Immunisierungsmodus weitgehend abhängig. Da wir bei unseren vergleichenden Untersuchungen über die Hornhaut immunisieren wollten, war es notwendig, die geringste Dosis des gegebenen Antigen zu ermitteln, die bei intracornealer Injektion einen genügend hohen Agglutiningehalt in der Hornhaut gibt, ohne allzu starke Reizzustände des Auges hervorzurufen. Weiters mußte der Zeitpunkt der Injektionen so gewählt werden, daß Überempfindlichkeitsreaktionen vermieden werden.

Bei den ersten Tieren wurden 0,15 ml der Typhusaufschwemmung einmal täglich durch 3 Tage intracorneal injiziert. Da es zu einer schweren Keratitis mit nachfolgender dichter Pannusbildung kam, war die Untersuchung der Hornhäute dieser Tiere auf Antikörper nicht verwertbar. Erst eine Herabsetzung der Einzeldosis auf 0,06 ml, nur jeden 2. Tag injiziert, im ganzen 3 Injektionen, führte zu dem gewünschten Erfolg. Auch bei den auf diese Weise immunisierten Tieren kam es noch zu einer stärkeren Reizung des Auges nach der Antigeninjektion, die aber nach einigen Tagen abklang und bei den meisten Tieren nur mit einer zarten Narbenbildung ohne Gefäßeinsprossung abheilte. Der Titer des Hornhautextraktes dieser Tiere betrug 15—20 Tage nach der letzten Antigeninjektion im Mittel 1:1024. Da eine weitere Herabsetzung der injizierten Antigenmenge zu einem starken Titerabfall führte, wurde diese Dosis für unsere weiteren Versuche beibehalten.

Vergleichende Untersuchungen. Die Versuche wurden in den 5 Gruppen (A, B, C, D, E) durchgeführt; in jeder Gruppe wurden 6 Kaninchen immunisiert.

Alle Tiere mit Ausnahme der Gruppe B wurden in gleicher Weise immunisiert: intracorneal 0,06 ml Typhusaufschwemmung in beide Hornhäute jeden 2. Tag, im ganzen 3 Injektionen in jede Hornhaut. Die Gesamtdosis injizierten Antigens betrug somit 0,18 ml je Hornhaut und 0,36 ml für jedes Tier. Die Tiere der Gruppe B wurden in derselben Weise, aber nur von der rechten Hornhaut aus immunisiert; das linke Auge blieb unbehandelt (Gesamtdosis Antigen 0,18 ml).

Die Tiere der Gruppe A bzw. B dienten als Vergleichsgruppe und wurden nicht weiter behandelt. Den Tieren der Gruppe C wurde gleichzeitig mit jeder Antigeninjektion in das linke Auge subconjunctival 10 mg Cortison injiziert (im ganzen 30 mg). Bei den Tieren der Gruppe D wurde gleichzeitig mit jeder Antigeninjektion in das linke Auge 200 VRE Luronase „Bayer" subconjunctival injiziert (im ganzen 600 VRE). Bei den Tieren der Gruppe E wurde 5 Std vor der 3. Antigeninjektion das linke Auge mit dem Nahebestrahlungsapparat von Philips unter folgenden Bedingungen bestrahlt: Dosis = 200 r, kV 50, mA 2,0, Filter 0, HWS 0,25 mm Al, Feldgröße 0,8 cm^2, FHD 4,0 cm, Bestrahlungszeit 5 sec. Die relative Tiefendosis betrug bei dieser Art der Bestrahlung in 1 mm Tiefe (Hornhautdicke) noch ungefähr 80%.

Sämtliche rechten Augen der Tiere der Gruppe C, D und E wurden außer der Antigeninjektion nicht mehr behandelt.

Alle Tiere wurden am 18. Tag nach der letzten Antigeninjektion getötet. In Tabelle 1 ist der Agglutinationstiter des Serums und der Hornhautextrakte für alle Tiere zusammengestellt. Da das Kammerwasser beider Augen bei allen Tieren negativ war, wurde es in der Tabelle nicht berücksichtigt.

Gruppe A. *Klinisches Bild.* Die nach der intracornealen Antigeninjektion entstandene grauweiße blasenartige Vorwölbung in der Hornhaut war nach 12 bis 24 Std kaum mehr sichtbar. Nach 48—72 Std war die Hornhaut meist grob matt und eine ringförmige graue infiltratähnliche Zone in den tieferen Schichten sichtbar. Die zwischen dem Zentrum und der Peripherie gelegene ringförmige Zone hatte keine Beziehung zu den von einem grauen Trübungshof umgebenen, meist deutlich sichtbaren Stichkanälen (s. Abb. 5). Auffallend war der relativ rasche Rückgang der Veränderungen. Bereits 5 bis 6 Tage nach der letzten Antigeninjektion war die Hornhaut wieder glänzend und die ringförmige Trübung und die Stichkanäle kaum noch sichtbar; eine manchmal in den ersten Tagen vorhanden gewesene iritische Reizung abgeklungen. Am 18. Tag nach der letzten Antigeninjektion war nurmehr eine in den tieferen Schichten der Hornhaut liegende zarte Narbe festzustellen.

Agglutinationstiter. Die höchsten Titer der *Hornhautextrakte* dieser Tiere lagen im Durchschnitt bei einer Verdünnung von

Tabelle 1. *Tabellarische Übersicht der Titerwerte der Hornhäute und des Serum aller Versuchstiere (Gruppe A, B, C, D und E). Die Zahlen entsprechen dem Grad der Serumverdünnung (z. B. 1024—1:1024)*

Versuchsreihe I: Antigen Salmonella typhi

Versuchsgruppe	A			B			C			D		E	Röntgen
	↓		↓	↓			↓		+ Cortison	↓	+ Hyaluronidase	↓	
	Hornhaut		Serum	Hornhaut		Serum	Hornhaut		Serum	Hornhaut	Serum	Hornhaut	Serum
Kaninchen Nr.	R. A.	L. A.		R. A.	L. A.		R. A.	L. A.		R. A.	L. A.	R. A.	L. A.
109	2048	2048	4096	22	2048	16	512	30	32	8	32	32	256	1024	128	55	2048	4096	1024
108	2048	2048	2048	20	1024	2	256	17	16	4	128	56	1024	512	512	53	1024	4096	
112	1024	1024	256	16	512	4	512	19	32	4	64	58	512	512	256	90	1024	2048	256
111	1024	512	512	21	512	2	512	31	8	4	32	33	256	512	128	85	512	512	256
113	512	512	1024	14	512	4	128	23	32	1	64	60	256	512	256	50	256	512	256
110	512	512		15	256	16	512	35	4	1	16	92	256	256	128	85	256	512	
Mittelwert	1024	1024	1024		512 bis 1024	4 bis 16	256 bis 512		16	2 bis 4	32 bis 64		256 bis 512	512	128 bis 256		512 bis 1024	1024 bis 2048	256

1:1024; der höchste Titer betrug 1:2048, der niederste 1:512. Die Schwankungen vom Mittelwert betrugen eine Verdünnungsreihe. Bei 5 Tieren war die Titerhöhe beider Hornhäute gleich, bei einem Tier betrug der Unterschied zwischen der rechten und linken Hornhaut eine Verdünnungsreihe.

Das *Kammerwasser* beider Augen sämtlicher Tiere war negativ.

Der Mittelwert (5 Sera, 1 Serum wegen Hämolyse nicht verwertbar) der höchsten Titer des *Serums* lag bei einer Verdünnung von 1:1024; der höchste Titer betrug 1:4096, der niederste lag bei einer Verdünnung

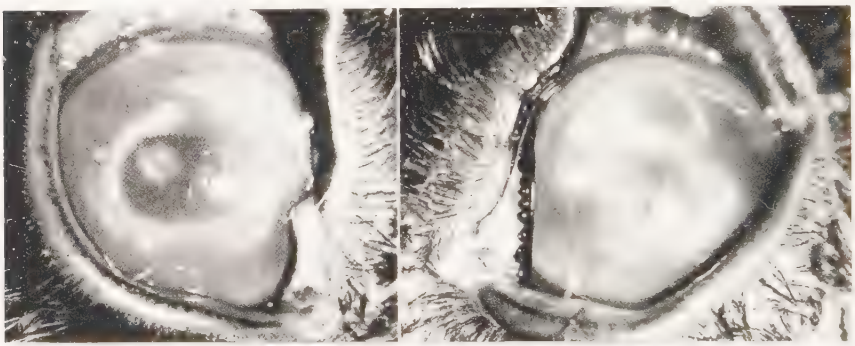


Abb. 5. Versuchsreihe I: rechtes und linkes Auge eines über beide Hornhäute immunisierten Kaninchens (Versuchsgruppe A) 1 Tag nach der letzten intracornealen Injektion von Typhusvaccine. Die Hornhaut grob matt, ringförmige infiltrationsähnliche Trübung in den tieferen Schichten der Hornhaut. Am rechten Auge in der Mitte der Trübung ein von einem Trübungshof umgebener Stichkanal sichtbar

von 1:256. Die Schwankungen vom Mittelwert waren etwas größer als bei den Hornhautextrakten (2 Verdünnungsreihen).

Ein Vergleich des Serumtiters mit dem Hornhauttiter — soweit er überhaupt möglich ist, da der Hornhautextrakt relativ hoch verdünnt verwendet wurde — für das einzelne Tier zeigt keine signifikanten Unterschiede in der Titerhöhe. Bei 1 Tier waren alle 3 Titer (rechte Hornhaut, linke Hornhaut und Serum) gleich, bei 2 Tieren der Serumtiter um eine Verdünnungsreihe höher als der Hornhauttiter und bei 1 Tier der Serumtiter um zwei Verdünnungsreihen niederer als der Hornhauttiter. Bei dem Tier, bei dem der Unterschied in der Titerhöhe zwischen beiden Hornhäuten eine Verdünnungsreihe betrug, war der Serumtiter gleich dem niederen Hornhauttiter.

Der höchste Titer aller 12 Hornhäute dieser Tiere lag im Mittel gleich dem Mittelwert der Serumtiter bei einer Verdünnung von 1:1024; wobei aber in Wirklichkeit wegen der Verdünnung des Hornhautextraktes der Hornhauttiter höher liegen muß.

Gruppe B. *Klinisches Bild.* Die Hornhautveränderungen nach der Antigeninjektion am rechten Auge waren dieselben wie bei den Tieren

der Vergleichsgruppe A. Das linke unbehandelte Auge war während der ganzen Beobachtungszeit blaß und reizlos.

Agglutinationstiter. Der höchste Titer der *Hornhautextrakte* der rechten injizierten Augen lag im Mittel zwischen 1:512 bis 1:1024; der höchste Titer betrug 1:2048, der niederste 1:256. Die Schwankungen gegenüber dem Mittelwert betrugen etwa 2 Verdünnungsreihen.

Im *Hornhautextrakt* der linken unbehandelten Augen fanden sich ebenfalls spezifische Agglutinine: der Mittelwert lag bei einer Verdünnung von 1:4 bis 1:8, der höchste Titer betrug 1:16, der niederste 1:2.

Abb. 6. Versuchsreihe I: rechtes und linkes Auge eines über beide Hornhäute immunisierten Kaninchens der Versuchsgruppe C, dem zusätzlich am linken Auge mit jeder Antigeninjektion 10 mg Cortison (gesamt 30 mg) subconjunctival injiziert worden war; 1 Tag nach der letzten intracornealen Injektion von Typhusvaccine. Beide Augen sind blaß und reizlos; in der Hornhaut sind nur die 3 mit einem zarten Trübungshof umgebenen Stichkanäle sichtbar

Das *Kammerwasser* beider Augen sämtlicher Tiere war negativ.

Der höchste Titer des *Serums* lag im Mittel bei einer Verdünnung von 1:256 bis 1:512; der höchste Serumtiter betrug 1:512, der niederste 1:128.

Auch in dieser Gruppe fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Serumtiter und dem Hornhauttiter des rechten injizierten Auges. Bei 2 Tieren war der Serumtiter und der Hornhauttiter gleich; bei 3 Tieren lag der Hornhauttiter um 2 Verdünnungsreihen höher, bei 1 Tier war der Serumtiter um eine Verdünnungsreihe höher als der Hornhauttiter. Der Durchschnitt der Hornhauttiter war um etwa 1 Verdünnungsreihe höher als der Mittelwert des Serums.

Gruppe C. Bei den über beide Hornhäute immunisierten und zusätzlich mit Cortison behandelten Tieren dieser Gruppe hatten wir 40% Verluste. Obwohl nach der Cortisonapplikation die Tiere in ihrem Verhalten, Freßlust usw. keine Unterschiede gegenüber den anderen Tieren zeigten, gingen 3 Tiere frühzeitig am 5., 10. bzw. 13. Tag nach der letzten Cortisoninjektion ein. Bei 1 Tier kam es am rechten, nicht mit Cortison behandeltem Auge zu einer dicht weißen scheibenförmigen Infiltration

der ganzen Hornhaut mit späterer Perforation, während das linke, cortisonbehandelte Auge kaum eine Hornhauttrübung aufwies.

Klinisches Bild. Die Hornhautveränderungen bei den übrigen mit Cortison behandelten Tieren (einschließlich der 3 frühzeitig eingegangenen, nicht in der Tabelle berücksichtigten Tiere) war auffallend gering; wie vielleicht am besten durch den Vergleich der Abb. 5 mit Abb. 6 ersichtlich ist. Die Abb. 5 zeigt — wie bereits früher erwähnt — das rechte und linke Auge eines über beide Hornhäute immunisierten, sonst nicht behandelten Tieres der Versuchsgruppe A (Kaninchen Nr. 109) 1 Tag nach der letzten Antigeninjektion. Abb. 6 zeigt das rechte und linke Auge eines in gleicher Weise über beide Hornhäute immunisierten Kaninchens (Nr. 17), bei dem am linken Auge gleichzeitig mit jeder Antigeninjektion subconjunctival 10 mg Cortison (gesamt 30 mg) injiziert worden war. Beide Augen, auch das rechte nicht mit Cortison behandelte Auge, waren blaß und reizlos. Im zentralen Teil der Hornhaut sind noch die von einem zarten Trübungshof umgebenen 3 Stichkanäle sichtbar; die übrige Hornhaut ist glatt, glänzend und durchsichtig. 4—5 Tage nach der letzten Antigeninjektion waren die Stichkanäle mit freiem Auge nicht mehr sichtbar und der Trübungshof vollkommen geschwunden.

Agglutinationstiter. Der höchste Titer der *Hornhäute* der mit *Cortison behandelten Augen* lag im Durchschnitt bei einer Verdünnung von 1:2 bis 1:4. Der höchste Titer betrug 1:8, bei 2 Hornhäuten konnten nur im unverdünnten Hornhautextrakt (Stammlösung) Agglutinine nachgewiesen werden. Der Mittelwert der höchsten Titer der Hornhautextrakte der rechten nicht mit Cortison behandelten Augen lag bei einer Verdünnung von 1:16; der höchste Titer betrug 1:32, der niederste 1:4.

Das *Kammerwasser* beider Augen sämtlicher Tiere war negativ.

Der höchste Titer des *Serums* dieser Tiere lag im Mittel bei einer Verdünnung von 1:32 bis 1:64.

Der Mittelwert der Hornhauttiter der linken mit Cortison behandelten Augen (1:2 bis 1:4) lag um über 8 Verdünnungsreihen niederer als der Mittelwert der Hornhäute der Vergleichsgruppe A (1:1024); der Mittelwert (1:16) der Hornhäute der rechten nicht mit Cortison behandelten Augen dieser Tiere lag um 6 Verdünnungsreihen niederer.

Der Abfall der Titerhöhe der Hornhautextrakte der mit Cortison behandelten Tiere gegenüber den Titerwerten der auf gleiche Weise immunisierten, aber sonst nicht behandelten Tiere der Gruppe A um 8 bzw. 6 Verdünnungsreihen muß als eindeutig signifikant gewertet werden.

Der höchste Titer des *Serums* der Cortisontiere lag im Mittel bei einer Verdünnung von 1:32 bis 1:64 und war nur um 4 Verdünnungsreihen niederer als der Mittelwert des Serums der Vergleichsgruppe A.

Gruppe D. *Klinisches Bild.* Die Hornhautveränderungen nach der Antigeninjektion dieser Gruppe waren auf dem linken Auge, bei dem gleichzeitig mit jeder Antigeninjektion Hyaluronidase subconjunctival injiziert worden war, dieselben wie in der Versuchsgruppe A.

Agglutinationstiter. Der höchste Titer der *Hornhautextrakte* der linken mit *Hyaluronidase* behandelten Augen dieser Tiere lag im Durchschnitt bei einer Verdünnung von 1:512; der höchste Titer betrug 1:1024, der niederste 1:256.

Der höchste Titer der Hornhäute der rechten nicht behandelten Augen lag im Mittel bei einer Verdünnung von 1:256 bis 1:512; der höchste Titer betrug 1:1024, der niederste 1:256. Zwischen der Titerhöhe der linken behandelten und der rechten nicht behandelten Hornhäute war nicht einmal ein Unterschied von 1 Verdünnungsreihe.

Das *Kammerwasser* beider Augen sämtlicher Tiere war negativ.

Der Mittelwert des *Serum*titers dieser Gruppe lag bei einer Verdünnung von 1:128 bis 1:256; der höchste Titer betrug 1:512, der niederste 1:128.

Der Vergleich mit den entsprechenden Werten der Gruppe A (Hornhautmittelwert 1:1024) ergibt zwar für die Hornhäute der mit Hyaluronidase behandelten Augen (1:512) und für die Hornhäute der nicht mit Hyaluronidase behandelten Augen (1:256 bis 1:512) etwas niedrigere Werte, aber keinen signifikanten Unterschied. Der Vergleich der Serumwerte (1:128 bis 1:256) der mit Hyaluronidase behandelten Tiere mit der Versuchsgruppe A (1:1024) ist zwar nicht signifikant, aber doch bemerkenswert.

Gruppe E. *Klinisches Bild.* Die Reaktion der Hornhaut auf die Röntgenbestrahlung zeigte keinerlei faßbaren Unterschied im klinischen Bild gegenüber den rechten nicht bestrahlten Augen. Die Hornhautveränderungen beider Augen nach der Antigeninjektion waren dieselben wie bei Vergleichsgruppe A.

Agglutinationstiter. Der höchste Titer der *Hornhautextrakte* der *röntgenbestrahlten* linken *Augen* lag im Mittel bei einer Verdünnung von 1:1024 bis 1:2048; der höchste Titer betrug 1:4096, der niederste 1:512. Der höchste Titer der Hornhautextrakte der rechten nicht bestrahlten Augen dieser Tiere lag im Mittel bei einer Verdünnung von 1:512 bis 1:1024; der höchste Titer war 1:2048, der niederste 1:256.

Wenn auch der Unterschied in der Titerhöhe zwischen den bestrahlten linken und unbehandelten rechten Hornhäuten dieser Tiere (1—2 Verdünnungsreihen) nicht als signifikant zu bezeichnen ist, so war es doch auffällig, daß bei 5 Tieren der Titer der linken bestrahlten Hornhäute höher lag, bei 1 Tier war der Titer beider Hornhäute gleich.

Das *Kammerwasser* beider Augen sämtlicher Tiere war negativ.

Der höchste Titer des *Serums* lag im Mittel (nur 4 Sera, 2 hämolytisch) bei einer Verdünnung von 1:256; der höchste Titer betrug 1:1024, der niederste 1:256. Der Vergleich der bei den röntgenbestrahlten Tieren gefundenen Hornhaut- bzw. Serumtiter mit den entsprechenden Werten der Versuchsgruppe A ergibt zwar keinen signifikanten Unterschied; auffallend war aber, daß wir bei den Hornhäuten der röntgenbestrahlten Augen dieser Tiere die höchsten Titerwerte (1:4096) unserer ganzen Versuchsreihe beobachten konnten.

Epikrise

Bei den über *beide Hornhäute* immunisierten, sonst nicht behandelten Tieren der Versuchsgruppe A lagen 18 Tage nach der letzten Antigeninjektion die höchsten Titer der Hornhautextrakte im Durchschnitt bei einer Verdünnung von 1:1024. Die Titerhöhe der rechten Hornhäute (1:1024) waren im Durchschnitt gleich der Titerhöhe der linken Hornhäute (etwa 1:1024). Der höchste Hornhauttiter lag bei einer Verdünnung von 1:2048, der niederste betrug 1:512. Die Schwankungen in bezug auf den Mittelwert betrugen 1 Verdünnungsreihe.

Das *Kammerwasser* sämtlicher Tiere dieser Gruppe sowie auch der Gruppen B, C, D und E waren negativ.

Der Durchschnittswert des *Serumtiters* lag bei einer Verdünnung von 1:1024; der höchste Wert betrug 1:4096, der niederste 1:256. Die Schwankungen, bezogen auf den Mittelwert, waren bei den Sera etwas größer als bei den Hornhäuten und betrugen 2 Verdünnungsreihen.

Bei den über *eine Hornhaut* immunisierten Tieren der Versuchsgruppe B lagen die höchsten Titer der Hornhautextrakte der injizierten Augen im Durchschnitt bei einer Verdünnung von 1:512 bis 1:1024: Höchstwert 1:2048, niederster Wert 1:256. Die höchsten Titer der unbehandelten Hornhäute lagen im Durchschnitt bei einer Verdünnung von 1:4 bis 1:8.

Der Durchschnittswert des *Serumtiters* lag bei einer Verdünnung von 1:256 bis 1:512; der Höchstwert betrug 1:512, der niederste Wert 1:128.

Wenn man die biologischen Schwankungen berücksichtigt, so besteht zwischen der Titerhöhe der Hornhautextrakte der über beide Augen immunisierten Kaninchen der Versuchsgruppe A und der Hornhautextrakte der rechten injizierten Augen der Versuchsgruppe B kein Unterschied; der höchste Titer der Hornhautextrakte der linken nicht injizierten Augen der Tiere der Gruppe B lag im Durchschnitt um etwa 7 Verdünnungsreihen niederer.

Der Mittelwert der Sera der Gruppe B (1:256 bis 1:512) war um etwa 1—2 Verdünnungsreihen niederer als der Mittelwert der Sera der Vergleichsgruppe A (1:1024). Obwohl der Unterschied nicht als signifikant

zu bezeichnen ist, scheint doch der Antikörpergehalt des Serums mehr von der injizierten Antigenmenge abhängig (Gruppe B nur halbe Antigenmenge, bezogen auf das ganze Tier) als der Antikörpergehalt der Hornhaut auf dem injizierten Auge.

Die von uns gefundenen Titerwerte der Hornhautextrakte und des Serums sind in guter Übereinstimmung mit den von G. Bursuk (1928) bei ähnlichen Versuchen gefundenen Werten. Er fand bei nur vom rechten Auge aus intracorneal mit einer abgetöteten Typhusbacillenemulsion immunisierten Kaninchen (3 Injektionen im Verlaufe von 3 Wochen, Antigendosis nicht angegeben) 10 Tage nach der letzten Antigeninjektion im Hornhautgewebsextrakt (zerkleinerte Hornhaut 1:10 mit Ringerlösung versetzt) den höchsten Titer bei einer Verdünnung von 1:6000; der Durchschnittswert lag bei einer Verdünnung von 1:200 bis 1:500. Im Serum, das ebenfalls 1:10 verdünnt verwendet wurde, lag der Höchstwert bei einer Verdünnung von 1:200, der Mittelwert bei 1:100. Dieser im Vergleich zu unserem Serumwert (1:1024) niedere Wert scheint durch die Serumverdünnung 1:10 erklärt.

Im Kammerwasser fand G. Bursuk öfter einen ganz negativen Agglutininbefund oder wesentlich niederere Werte als im Serum. Der bei allen unseren Tieren gefundene, vollkommen negative Kammerwasserbefund scheint wohl dadurch bedingt, daß wir das Kammerwasser erst 18 Tage nach der letzten Antigeninjektion bei wieder vollkommen reizlosen Augen untersuchten, so daß möglicherweise im Kammerwasser vorhanden gewesene Agglutinine nicht mehr nachweisbar waren.

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den von B. C. Seegal und D. Seegal (1933, 34) bei ihren Immunitätsversuchen mit Typhusvaccine (3×10^9 Keime je Milliliter) gefundenen Werten ist nur bedingt möglich, da diese Autoren das Antigen in die Vorderkammer injizierten und außerdem die Hornhaut nicht allein, sondern einen Gewebssaft, gewonnen aus Conjunctiva, Iris, Sklera und Hornhaut, untersucht haben. Die Titerwerte 1:512—1:1024 für das Serum 8 bzw. 12 Tage nach der Antigeninjektion stimmen gut mit unseren Werten überein. Die von den genannten Autoren im Gewebssaft gefundenen Werte 1:16—1:256 liegen wesentlich niederer als unsere Werte für die Hornhaut allein.

Einen auffallend niederen Titerwert fanden wir bei den mit Cortison behandelten Tieren. Der höchste Titer der *Hornhautextrakte* der mit Cortison behandelten Augen lag im Durchschnitt bei einer Verdünnung von 1:2 bis 1:4; der Titer der Hornhautextrakte der nicht mit Cortison behandelten Augen dieser Tiere betrug im Mittel 1:16. Gegenüber dem Mittelwert der Hornhäute (1:1024) der in gleicher Weise immunisierten, aber nicht mit Cortison behandelten Tiere der Vergleichsgruppe A besteht somit eine eindeutige signifikante Herabsetzung der Titerhöhe, die bei den mit Cortison behandelten Augen im Mittel über 8, bei den nicht

mit Cortison behandelten Augen im Mittel fast 6 Verdünnungsreihen beträgt.

Der stark herabgesetzte Agglutinationstiter der Hornhäute sowie die fast reizlose Verträglichkeit der intracornealen Antigeninjektion auch auf den nicht mit Cortison behandelten Augen kann nur durch eine *Allgemeinwirkung des subconjunctival verabreichten Cortison* erklärt werden.

Bemerkenswert ist, daß der *Serumtiter* dieser Tiere im Durchschnitt 1:32 bis 1:64 nur um etwa 4 Verdünnungsreihen niederer lag als der Mittelwert des Serums der Vergleichsgruppe A (1:1024).

Bei den Tieren der Versuchsgruppe D lag der höchste Titer der *Hornhautextrakte* der mit *Hyaluronidase behandelten Augen* im Durchschnitt bei einer Verdünnung 1:512; der höchste Titer der Hornhautextrakte der nicht mit Hyaluronidase behandelten Augen zwischen 1:256 bis 1:512.

Der Mittelwert des *Serumtiters* lag zwischen 1:128 bis 1:256.

Die Titerwerte der Hornhautextrakte dieser Tiere müssen noch im Bereiche der normalen biologischen Schwankungen angesehen werden. Der im Vergleich zur Gruppe A (1:1024) um 2 Verdünnungsreihen niederer liegende Mittelwerte des Serums (1:128 bis 1:256) dieser Tiere kann zwar im serologischen Sinn auch nicht als signifikant bezeichnet werden, ist aber doch bemerkenswert.

Der höchste Titer der *Hornhautextrakte* der *röntgenbestrahlten Augen* der Gruppe E lag im Mittel bei einer Verdünnung von 1:1024 bis 1:2048; der Titer der nicht röntgenbestrahlten Hornhäute dieser Tiere lag zwischen 1:512 bis 1:1024.

Der Mittelwert des *Serumtiters* lag bei einer Verdünnung von 1:256.

Wenn auch alle 3 Titerwerte (rechte Hornhaut, linke Hornhaut, Serum) im Vergleich zu den entsprechenden Werten der Versuchsgruppe A noch im Bereiche der biologischen Schwankungen liegen, so war doch bemerkenswert, daß wir bei den Hornhautextrakten der röntgenbestrahlten Augen die höchsten Titerwerte (1:4048) unserer ganzen Versuchsreihe finden konnten. Auffallend war auch, daß bei 5 Tieren der Hornhauttiter am röntgenbestrahlten Auge um 1 bzw. 2 Verdünnungsreihen höher lag und nur bei 1 Tier auf beiden Augen gleich war. Der Serumtiter der röntgenbestrahlten Kaninchen lag im Durchschnitt bei einer Verdünnung von 1:256 und somit um etwa 2 Verdünnungsreihen niederer als der entsprechende Serumtiter der Vergleichsgruppe A.

Versuchsreihe II

Antigen. Rinderalbumin Behringwerke 20%ig, Serumalbumin vom Rind trocken-„reinst" Behringwerke, in 20%iger Lösung mit physiol. NaCl.

Vorversuche. Ähnlich wie in Versuchsreihe I wurde durch intracorneale Immunisierung an einer Reihe von Kaninchen zuerst versucht,

die geeignete Antigenmenge, die Intervalle der einzelnen Injektionen sowie den besten Zeitpunkt zur Tötung der Tiere für die Gewinnung des Hornhautextraktes zu finden.

Bei den ersten Versuchen wurde als *Antigen eine 20%ige Rinderalbuminlösung*, die von den Behringwerken, in Ampullen abgefüllt, in den Handel gebracht wird, verwendet. Die intracorneale Injektion von 0,1 ml sowie auch die halbe Dosis 0,05 ml dieser Lösung führte zu einer starken Reizung des Auges und zu einer tiefen Keratitis mit Pannusbildung. Ob die starke Reaktion auf das Rinderalbumin selbst oder auf einen Stoff, der der Lösung zur Stabilisierung beigegeben ist, verursacht wurde, konnten wir nicht entscheiden. Die Untersuchung der Hornhautextrakte und des Serums dieser Tiere auf Präcipitine 15—20 Tage nach der letzten Antigeninjektion (im ganzen wurden 3 Injektionen gegeben) ergab eindeutig positive Resultate. Bei fast allen nach der von J. Oudin angegebenen Gel-Präcipitationsmethode untersuchten Sera und Hornhautextrakten fanden sich 2—3 Präcipitationsbänder als Zeichen eines uneinheitlichen Antigen. Da die quantitative Auswertung multipler Systeme (mehrere Präcipitationsbänder) sehr schwierig ist und eine größere Menge Untersuchungsmaterial zu Vergleichsuntersuchungen verlangt, war die Verwendung dieses Antigen zur Immunisierung für unsere Versuche nicht geeignet, da bei Verwendung nur einer Hornhaut eine sehr geringe Menge Hornhautextrakt zur Verfügung steht. Für unsere weiteren Untersuchungen haben wir daher als *Antigen das Serumalbumin vom Rind trocken-„reinst"*, das ebenfalls von den Behringwerken geliefert wird, in einer von uns selbst hergestellten 20%igen Lösung in physiol. NaCl verwendet. Die intracorneale Injektion von 0,05 ml dieser 20%igen Rinderserumalbuminlösung jeden 2. Tag, im ganzen 3 Injektionen in jede Hornhaut, ergab bei relativ geringer Reizung des Auges 15 Tage nach der letzten Antigeninjektion einen genügend hohen Präcipitingehalt der Hornhaut für unsere vergleichenden Untersuchungen.

Die Immunisierung mit diesem Antigen ergab nur ein einziges, nach unten scharf begrenztes Präcipitationsband mit nur einem Maximum, wie es J. Oudin für ein einfaches System, bestehend aus einem Antigen und nur einem einzigen Antikörper, fordert.

Vergleichende Untersuchungen. Die Versuche wurden in gleicher Weise wie in Versuchsreihe I in 5 Gruppen (A, B, C, D und E) durchgeführt. In jeder Gruppe mit Ausnahme der Gruppe B (3 Tiere) wurden 6 Tiere verwendet.

Alle Tiere mit Ausnahme der Gruppe B wurden in gleicher Weise immunisiert: intracorneale Injektion von 0,05 ml 20%iger Rinderserumalbuminlösung in beide Hornhäute jeden 2. Tag, im ganzen 3 Injektionen in jede Hornhaut. Die Gesamtdosis des injizierten Antigen betrug somit für jede Hornhaut 0,15 ml, für jedes Tier 0,30 ml. Die Tiere der Ver-

suchsgruppe B wurden nur von der rechten Hornhaut aus immunisiert; das linke Auge blieb unbehandelt (Gesamtdosis Antigen 0,15 ml).

Die Tiere der Gruppe A bzw. B dienten wie bei Versuchsreihe I als Vergleichsgruppe und wurden nicht weiter behandelt.

Die Tiere der Gruppe C bekamen gleichzeitig mit jeder Antigeninjektion in das linke Auge 10 mg Cortison subconjunctival injiziert (im ganzen 30 mg).

Bei den Tieren der Gruppe D wurde gleichzeitig mit jeder Antigeninjektion subconjunctival 200 VRE Luronase „Bayer" in das linke Auge injiziert (gesamt 600 VRE).

Bei den Tieren der Gruppe E wurde 5 Std vor der 3. Antigeninjektion das linke Auge mit einer Dosis von 200 r röntgenbestrahlt (die Bestrahlungsbedingungen waren dieselben wie in Versuchsreihe I der Versuchsgruppe E).

Alle Tiere wurden am 15. Tag nach der letzten Antigeninjektion getötet.

Vergleichende quantitative Auswertung der Ergebnisse
(s. Methodik S. 10)

Die Gerade S in Abb. 7 stellt die Beziehung zwischen $h/\sqrt{t}$ und der Konzentration a des Antikörpers für das Serum dar.

Dabei wurde als Konzentration = 100 (für das Serum) der Mittelwert der Antikörperkonzentration der unverdünnten Immunsera von 6 über beide Hornhäute immunisierten, sonst nicht behandelten Kaninchen der Vergleichsgruppe A angenommen und die entsprechenden Werte für die geometrischen Verdünnungsreihen der Sera (bis $^1/_8$) als Konzentration 50, 25 bzw. 12,5 eingetragen.

Die Gerade H in Abb. 7 stellt die Beziehung zwischen $h/\sqrt[4]{t}$ und der Konzentration a des Antikörpers für die Hornhaut dar.

Der Mittelwert der Antikörperkonzentration der 12 unverdünnten Hornhautextrakte dieser 6 Kaninchen der Vergleichsgruppe A wurde als Konzentration = 100 (für die Hornhaut) angenommen und die entsprechenden Werte für die geometrischen Verdünnungsreihen der Hornhautextrakte (bis $^1/_4$) als Konzentration 50 bzw. 25 eingetragen.

In Tabelle 2 (unter k) sind die bei jedem einzelnen Tier jeder Gruppe für das unverdünnte Immunserum bzw. für den unverdünnten Hornhautextrakt gefunden $h/\sqrt{t}$-Werte eingetragen.

Durch graphische Interpolation dieser Werte in Kurve S in Abb. 7 (für das Serum) bzw. H (für die Hornhaut) wurde daraus die jeweilige Antikörperkonzentration auf die mit 100 (100 für das Serum bzw. 100 für die Hornhaut) angenommene Konzentration der Vergleichsgruppe A ermittelt.

In Tabelle 2 sind die entsprechenden Werte für jedes einzelne Tier rechts vom $h/\sqrt{t}$-Wert eingetragen; unter jeder Kolonne der Mittelwert jeder Versuchsgruppe.

In Abb. 7 sind nur die entsprechenden Mittelwerte für das Serum bzw. die Hornhaut jeder Versuchsgruppe graphisch dargestellt.

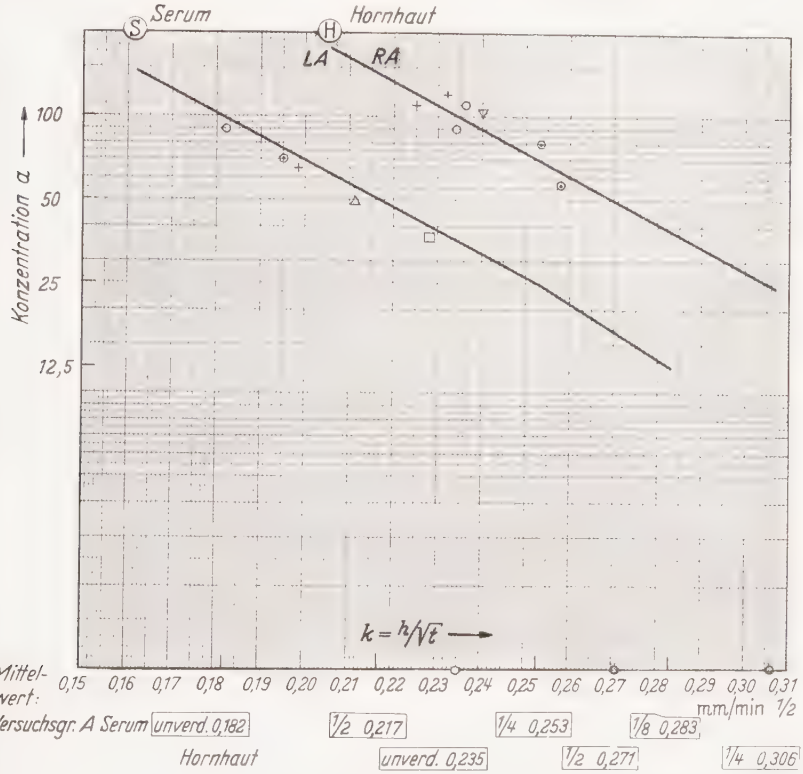


Abb. 7. Beziehung zwischen den Werten $h/\sqrt{t} = k$ und der Antikörperkonzentration a für das Serum S und die Hornhaut H der Vergleichsgruppe A. Graphische Interpolation der Mittelwerte der Versuchsgruppe A, B, C, D und E. Mittelwert Versuchsgruppe A ○; Mittelwert Versuchsgruppe B ▽; Mittelwert Versuchsgruppe C □ (Cortison); Mittelwert Versuchsgruppe D ○ (Hyaluronidase); Mittelwert Versuchsgruppe E + (Röntgen)

Gruppe A. *Klinisches Bild.* Die nach der Antigeninjektion entstandene umschriebene bläulich-weiße, blasenartige Vorwölbung in der Hornhaut erschien weniger dicht als nach der Injektion der Typhusbacillenaufschwemmung und war meist schon nach einigen Stunden nicht mehr sichtbar. Erst 24—48 Std nach der 2. Antigeninjektion kam es zu einer leichten Mattigkeit der Hornhaut und zum Auftreten einer eigenartigen, wie gesprenkelt aussehenden Trübung, die in den tieferen Schichten der Hornhaut lag. Etwa 24 Std nach der 3. Antigeninjektion

Tabelle 2. *Versuchsreihe II* $h/\bar{t}=k$. *Werte für das unverdünnte Immunserum und die unverdünnten Hornhautextrakte sämtlicher Tiere jeder Versuchsgruppe. Neben dem Wert k die jeweilige Antikörperkonzentration bezogen auf die mit 100 (100 für Serum, 100 für Hornhaut) angenommene Konzentration der Vergleichsgruppe A; unter jeder Säule die entsprechenden Mittelwerte jeder Gruppe.*

Versuchsreihe II: Antigen — Rinderserumalbumin

Versuchsgruppe		A				B				C		D				E			
											Cortison			Hyaluronidase				Röntgen	
		R. A.		L. A.		R. A.		L. A.		R. A.	L. A.	R. A.		L. A.		R. A.		L. A.	
Kaninchen Nr.		k		k		k		k		k	k	k		k		k		k	
Hornhaut	123	0,226	**119**	0,218	**140**	83	0,236	**98**	—	97	—	—	101	0,247	**77**	0,247	**77**	77	0,211	**160**	0,209 **168**
	128	0,239	**110**	0,230	**110**	84	0,236	**98**	—	129	—	—	140	0,246	**79**	0,250	**74**	79	0,236	**98**	0,218 **410**
	125	0,230	**110**	0,236	**98**	63	0,250	**74**	—	74	—	—	99	0,251	**73**	0,257	**64**	95	0,228	**115**	0,220 **133**
	127	0,233	**104**	0,236	**98**					130	—	—	67	0,250	**74**	0,263	**57**	96	0,238	**96**	0,226 **119**
	141	0,248	**76**	0,238	**96**					75	—	—	72	0,264	**56**	0,264	**56**	94	0,240	**90**	0,233 **104**
	126	0,250	**74**	0,250	**74**					82	—	—	71	0,264	**56**	0,272	**48**	135	0,243	**85**	0,246 **79**
		0,236	**98**	0,234	**102**		0,240							0,253		0,258			0,232		0,225
				0,235																	
Mittelwert			**100**					**90**						**69**			**63**			**107**	**123**
		k				k				k		k				k			
Serum	123	0,165	**138**			83	0,218	**49**		97	0,211 **57**	101	0,191	**83**		77	0,212	**55**	
	128	0,186	**91**			84	0,218	**49**		129	0,226 **42**	140	0,192	**82**		79	0,202	**67**	
	125	0,197	**73**			63	0,197	**73**		74	0,230 **39**	99	0,191	**83**		95	0,189	**86**	
	127	0,181	**101**							130	0,230 **39**	67	0,204	**65**		96	0,199	**71**	
	141	0,186	**91**							75	0,233 **37**	72	0,204	**65**		94	0,191	**83**	
	126	0,178	**106**							82	0,240 **32**	71	0,188	**87**		135	0,197	**73**	
		0,182					0,211				0,228			0,195			0,198		
Mittelwert			**100**					**57**			**41**			**77**				**72**	

war die Trübung im ganzen stärker ausgeprägt, zeigte aber noch dasselbe Aussehen (s. Abb. 8). Eine Ringbildung, wie wir sie nach intracornealer Injektion der Typhusaufschwemmung so häufig sehen konnten, war bei diesen Tieren nicht zu beobachten. Die Trübung wurde schon nach einigen Tagen weniger opak und 15 Tage nach der letzten Antigeninjektion war meist nur eine zarte fleckige Narbe in der Tiefe sichtbar, die geringer war als bei den Tieren der Versuchsreihe I.

Präcipitintest. Der Durchschnittswert aller *12 Hornhäute* dieser Tiere wurde, wie bereits erwähnt, als Konzentration = 100 (für die Hornhaut)

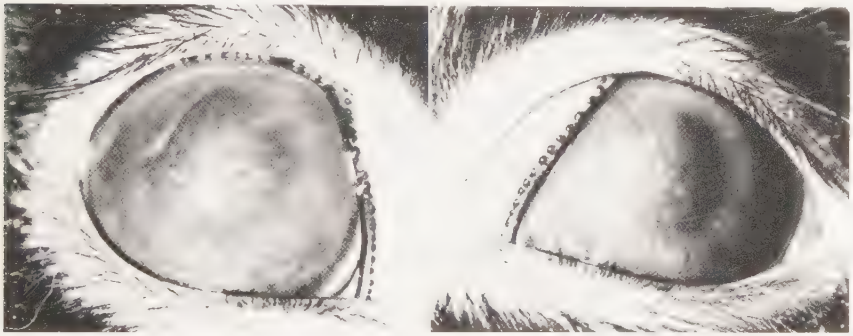


Abb. 8. Versuchsreihe II: rechtes und linkes Auge eines über beide Hornhäute immunisierten Kaninchens (Versuchsgruppe A) 1 Tag nach der letzten intracornealen Injektion von 20%iger Rinderserumalbuminlösung. Leichte Mattigkeit der Hornhaut, eigenartige, wie gesprenkelt aussehende Trübung in den tieferen Schichten der Hornhaut. Die Stichkanäle nicht sichtbar

angenommen. Der Durchschnittswert der rechten 6 Hornhäute (98) war praktisch gleich dem Durchschnittswert der linken 6 Hornhäute (102). Der höchste Wert der rechten Hornhäute betrug 119, der niederste war 74; der höchste Wert der linken Hornhäute betrug 140, der niederste war 74.

Das *Kammerwasser* beider Augen sämtlicher Tiere war negativ.

Der Durchschnittswert des *Immunserums* aller 6 Tiere wurde als Konzentration = 100 (für die Immunsera) angenommen. Der höchste Serumwert betrug 138, der niederste 73.

Gruppe B (nur 3 Tiere). *Klinisches Bild.* Die Hornhautveränderungen nach der Antigeninjektion in das rechte Auge waren dieselben wie in Gruppe A. Das linke nicht injizierte Auge war während der ganzen Beobachtungszeit blaß und reizlos

Präcipitintest. Der Durchschnittswert der injizierten *3 Hornhäute* betrug 90; der höchste Wert war 98, der niederste 74. Im Hornhautextrakt der nicht injizierten Augen fanden sich keine Präcipitine.

Das *Kammerwasser* beider Augen sämtlicher Tiere war negativ.

Der Durchschnittswert des *Serums* betrug 57: der höchste Wert war 73, der niederste 49.

Der Durchschnittswert der Hornhäute (90) war praktisch gleich dem Durchschnittswert der Hornhäute der Vergleichsgruppe A (100), obwohl die injizierte Antigenmenge, auf das ganze Tier bezogen, nur die Hälfte betrug.

Der Mittelwert des Serums (57) betrug etwa die Hälfte des Serumwertes der Vergleichsgruppe A (100).

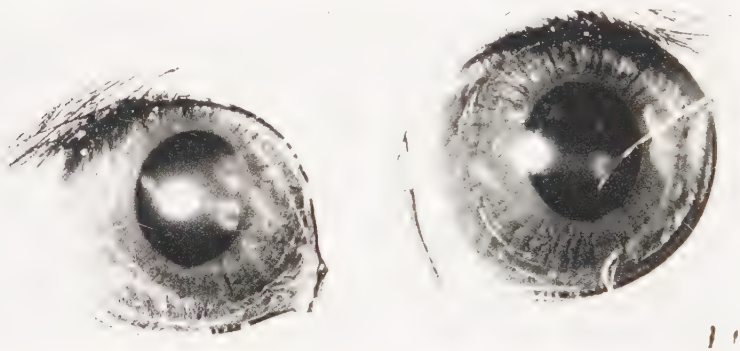


Abb. 9. Versuchsreihe II: rechtes und linkes Auge eines über beide Hornhäute immunisierten Kaninchens der Versuchsgruppe C, dem zusätzlich am linken Auge mit jeder Antigeninjektion 10 mg Cortison (gesamt 30 mg) subconjunctival injiziert worden war; 1 Tag nach der letzten intracornealen Injektion von 20%iger Rinderserumalbuminlösung. Beide Augen sind blaß und reizlos; in der Hornhaut nur die 3 mit einem zarten Trübungshof umgebenen Stichkanäle sichtbar

Gruppe C. Auch bei den mit Rinderserumalbumin immunisierten und mit Cortison behandelten Kaninchen hatten wir bis 25% Verluste (von 20 Kaninchen 5 einschließlich der Tiere der Vorversuche, die in der Tabelle nicht berücksichtigt sind). Bei 2 Tieren kam es zu einer schweren Hornhautinfektion auf der Seite der Cortisoninjektion: bei einem Kaninchen war die Infektion auf der Seite des nicht mit Cortison behandelten Auges. 2 Tiere gingen bereits am 3. Tag nach der letzten Antigeninjektion ohne ersichtlichen Grund ein.

Klinisches Bild. Die Augen bei den durch intracorneale Injektion mit Rinderserumalbumin immunisierten Kaninchen boten nach subconjunctivaler Cortisonbehandlung dasselbe Bild wie die Augen der mit Cortison behandelten Typhustiere. Wenn es nicht zu einer Infektion kam, waren beide Augen, das linke mit Cortison behandelte sowie das rechte, nicht mit Cortison behandelte blaß und reizlos und nur im zentralen Teil der Hornhaut die von einem zarten Trübungshof umgebenen Stichkanäle sichtbar (s. Abb. 9). 15 Tage nach der letzten Antigeninjektion waren die Stichkanäle nurmehr als ganz feine zarte Narben sichtbar.

Präcipitintest. Sämtliche Hornhautextrakte sowohl der linken mit Cortison behandelten Augen als auch der rechten, nicht mit Cortison behandelten Augen ergaben einen negativen Präcipitintest.

Das *Kammerwasser* beider Augen sämtlicher Tiere war negativ.

Der Durchschnittswert des *Serums* betrug 41; der höchste Wert war 57, der niederste 32.

Der Durchschnittswert des Serums der Cortisontiere (41) war um über die Hälfte geringer als der Durchschnittswert der Vergleichsgruppe A (100).

Gruppe D. *Klinisches Bild.* Die Hornhautveränderungen nach der Antigeninjektion des linken mit Hyaluronidase behandelten Auges boten ebenso wie das nicht mit Hyaluronidase behandelte Auge dieser Tiere dasselbe Bild wie in Versuchsgruppe A.

Präcipitintest. Der Durchschnittswert der linken *Hornhäute* (mit Hyaluronidase behandelt) betrug 63; der höchste Wert war 77, der niederste 48. Der Durchschnittswert der rechten *Hornhäute* (nicht mit Hyaluronidase behandelt) betrug 69; der Höchstwert war 79, der niederste Wert 56. Es bestand praktisch kein Unterschied zwischen den Hornhautwerten der behandelten linken und der nicht behandelten rechten Augen dieser Tiere (63/69).

Das *Kammerwasser* beider Augen sämtlicher Tiere war negativ.

Der Mittelwert des *Serums* betrug 77; der Höchstwert war 87, der niederste Wert 65.

Die Hornhautwerte der linken (63) sowie der rechten (69) Augen der Tiere der Hyaluronidase-Gruppe betrug $^2/_3$ des Hornhautwertes der Vergleichsgruppe A (100). Der Serumwert (77) etwa $^3/_4$ des Serumwertes der Vergleichsgruppe A (100).

Gruppe E. *Klinisches Bild.* Die Hornhautveränderungen nach der Antigeninjektion waren sowohl am linken röntgenbestrahlten als auch am rechten nicht behandelten Auge dieser Tiere dieselben wie in Vergleichsgruppe A.

Präcipitintest. Der Durchschnittswert der linken (röntgenbestrahlten) *Hornhäute* betrug 123; der Höchstwert war 168, der niederste 79. Der Durchschnittswert der rechten (nicht röntgenbestrahlten) *Hornhäute* dieser Tiere betrug 107; der Höchstwert war 160, der niederste 85.

Der Durchschnittswert der *röntgenbestrahlten Hornhäute* (123) lag somit um etwa $^1/_5$ höher als der Durchschnittswert der Hornhäute der nicht behandelten Augen dieser Gruppe (107).

Das *Kammerwasser* beider Augen sämtlicher Tiere war negativ.

Der Durchschnittswert des *Serums* betrug 72; der Höchstwert war 86, der niederste 55.

Der Durchschnittswert der röntgenbestrahlten Hornhäute (123) lag um etwa $^1/_5$ höher als der Gesamtdurchschnittswert aller 12 Hornhäute

(100) der Vergleichsgruppe A. Der Durchschnittswert des Serums der röntgenbestrahlten Tiere (72) betrug etwa $^3/_4$ des Durchschnittswertes der Vergleichsgruppe A (100).

Epikrise

Der Mittelwert der Antikörperkonzentration der 12 Hornhäute von 6 über beide Hornhäute immunisierten, sonst nicht behandelten Kaninchen (Vergleichsgruppe A) wurde als Konzentration = 100 (für die Hornhaut) angenommen und die *Antikörperkonzentration* ($h/\!\!\downarrow t$-Werte) *der Hornhäute* der übrigen Tiere darauf bezogen. Der Durchschnittswert der rechten Hornhäute (98) der Versuchsgruppe A war praktisch gleich dem Durchschnittswert der linken Hornhäute (102). Die bei den einzelnen Tieren gefundenen Schwankungen zwischen dem Antikörpergehalt der rechten und linken Hornhaut müssen als noch im Bereich des Biologischen gewertet werden.

Das *Kammerwasser* beider Augen sämtlicher Tiere der Vergleichsgruppe A sowie aller anderen Tiere der Versuchsgruppe B, C, D und E war negativ.

Der Mittelwert der *Antikörperkonzentration der Immunsera* der 6 Tiere der Versuchsgruppe A wurde ebenfalls als Konzentration = 100 (für das Serum) angenommen und die Antikörperkonzentration ($h/\!\!\downarrow t$-Werte) der Immunsera der übrigen Tiere darauf bezogen. Die Schwankungen der Serumwerte der einzelnen Tiere der Gruppe A müssen ebenfalls als noch im Bereiche des Biologischen liegend gewertet werden.

Bei den nur über eine Hornhaut immunisierten Tieren der Versuchsgruppe B betrug der Mittelwert der Antikörperkonzentration der Hornhautextrakte der injizierten Augen 90; im Hornhautextrakt der nicht behandelten Augen fanden sich keine Präcipitine. Der Mittelwert des Serums dieser Tiere betrug 57.

Bei Berücksichtigung der biologischen Schwankungen besteht zwischen den Hornhautwerten der Versuchsgruppe A (über beide Hornhäute immunisiert) und den Hornhautwerten der injizierten Augen der Versuchsgruppe B (nur über eine Hornhaut immunisiert) kein Unterschied, obwohl zur Immunisierung der Tiere der Versuchsgruppe B, auf das ganze Tier bezogen, nur die halbe Antigenmenge verwendet worden war. Der Mittelwert des Serums der Gruppe B (57) war allerdings um etwa die Hälfte gegenüber dem Mittelwert des Serums der Versuchsgruppe A herabgesetzt.

Die nach der von J. Oudin angegebenen Gel-Präcipitationsmethode erhaltenen Resultate dieser Versuche sind bezüglich Verteilung der Präcipitine in der Hornhaut, im Kammerwasser und im Serum und des Zeitpunktes des Auftretens der Präcipitine nach intracornealer Immunisierung in weitgehender Übereinstimmung mit den Angaben von

R. Thompson, E. Gallardo und D. Khorazo (1936) sowie R. Thompson und H. Olson (1950), die ihre Immunisierungsversuche mit verschiedenen Eiweißarten durchführten (Crystall egg albumin, Hen ovalbumin, Turkey ovalbumin, Human serumalbumin). Auch sie fanden nach intracornealer Antigeninjektion in nur eine Hornhaut 10 Tage nach der letzten Antigeninjektion Präcipitine nur in der Hornhaut des injizierten Auges und im Serum; wobei der Präcipitingehalt der Hornhaut etwa 8mal größer war als der des Serums. Bei intracornealer Immunisierung über beide Hornhäute fanden sich Präcipitine in beiden Hornhäuten (der Präcipitingehalt der Sklera war sehr gering, die Iris zeigte nur Spuren) und im Serum. Auch bei diesen Tieren war der Präcipitingehalt der Hornhäute höher als der des Serums und das Kammerwasser sämtlicher Tiere negativ.

Ein absoluter quantitativer Vergleich unserer Ergebnisse mit den von R. Thompson und Mitarbeitern gefundenen Werten ist nicht möglich, da diese Autoren mit einer anderen Methode (Capillarmethode nach Culbertson) arbeiteten und auch nur relative quantitative Vergleichswerte angeben. Die Bestimmung des Verhältnisses der Antikörperkonzentration der Hornhaut zur Antikörperkonzentration des Serums nach intracornealer Immunisierung war bei unserer Versuchsanordnung nicht möglich, da wir für jeden Versuch nur ein Kaninchen bzw. eine Hornhaut verwendeten und der Hornhautextrakt, um genügend Untersuchungsflüssigkeit zu bekommen, im Vergleich zu dem unverdünnt verwendeten Serum relativ stark verdünnt werden mußte.

Bei den in gleicher Weise wie in Versuchsgruppe A immunisierten, aber zusätzlich auf einem Auge mit *Cortison* behandelten Tieren der Versuchsgruppe C konnten in sämtlichen Hornhautextrakten sowohl der linken mit Cortison behandelten als auch der rechten nicht mit Cortison behandelten Augen *keine Präcipitine* nachgewiesen werden. Die Antikörperkonzentration des Blutserums dieser Tiere betrug im Durchschnitt 41, war also um über die Hälfte geringer als die Antikörperkonzentration im Serum der Tiere der Vergleichsgruppe A. Der höchste Serumwert betrug 57, der niederste war 32.

Die fast vollkommene Reaktionslosigkeit der Hornhaut nach der intracornealen Antigeninjektion beider Augen, ähnlich wie bei den Typhustieren, kann auch hier nur durch eine Allgemeinwirkung des subconjunctival verabreichten Cortison erklärt werden.

Bei den Tieren der Versuchsgruppe D betrug der Mittelwert der Antikörperkonzentration der Hornhautextrakte der mit *Hyaluronidase* behandelten Augen 63, der nicht mit Hyaluronidase behandelten Augen 69; war also praktisch rechts gleich links. Der Mittelwert des Serums dieser Tiere betrug 77. Alle 3 Werte (behandelte und nicht behandelte Hornhaut sowie Serum) liegen im Vergleich mit den entsprechenden

Werten der Versuchsgruppe A um etwa $^1/_3$—$^1/_4$ niederer und müssen noch im Bereiche der biologischen Schwankungen angesehen werden.

Bei den Tieren der Versuchsgruppe E betrug der Mittelwert der Hornhäute der *röntgenbestrahlten* Augen 123, der nicht röntgenbestrahlten Augen 107. Der Mittelwert der Hornhäute der nicht behandelten Augen dieser Tiere war gleich dem Durchschnittswert der Hornhäute der Versuchsgruppe A; der Durchschnittswert der Hornhäute der röntgenbestrahlten Augen dieser Tiere war um etwa $^1/_5$ höher. Wenn dieser Unterschied, den wir auch bei den mit Typhusbacillenaufschwemmung immunisierten röntgenbestrahlten Hornhäuten sahen, auch nicht als signifikant bezeichnet werden kann, ist er doch bemerkenswert.

Ähnlich wie in der Typhusgruppe fanden wir auch hier bei den Hornhäuten der röntgenbestrahlten Augen *die höchsten Antikörperwerte* (168). Der Mittelwert des Serums dieser Tiere betrug 72 und war im Vergleich zum entsprechenden Wert der Tiere der Versuchsgruppe A um etwa $^1/_4$ niederer.

Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen

Das Hauptziel unserer Untersuchungen war die Frage, zu beantworten, ob der *Antikörpergehalt der Hornhaut* bei sonst unter gleichen Bedingungen immunisierten Kaninchen durch *therapeutische Maßnahmen*, wie sie in der täglichen augenärztlichen Praxis zur Behandlung einer Reihe von Augenerkrankungen durchgeführt werden, *verändert wird*.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen ist in Abb. 10 graphisch dargestellt: links in der Abbildung der *Agglutiningehalt der Hornhaut* und des *Serums* nach intracornealer Immunisierung mit Typhusvaccine (Versuchsreihe I), rechts der *Präcipitingehalt der Hornhaut* und des Serums nach intracornealer Immunisierung mit Rinderserumalbumin (Versuchsreihe II). Da sämtliche Kammerwasseruntersuchungen auf Agglutinine sowie Präcipitine negativ waren, sind sie in der Tabelle weggelassen.

Die Tiere der Gruppe A, C D und E jeder Versuchsreihe wurden in gleicher Weise über beide Hornhäute immunisiert: die Tiere der Gruppe B nur über eine Hornhaut.

Die Tiere der Gruppe A bzw. B dienten als Vergleichsgruppe und wurden nicht weiter behandelt.

Die Tiere der Gruppe C bekamen gleichzeitig mit der Antigeninjektion in das linke Auge *subconjunctival Cortison* (30 mg), die Tiere der Gruppe D in das linke Auge *subconjunctival Hyaluronidase* (Luronase Bayer, gesamt 600 VRE) und bei den Tieren der Gruppe E wurde 5 Std vor der letzten Antigeninjektion das linke Auge mit einer Dosis von *200 r* in einer Sitzung *röntgenbestrahlt*. Die rechten Augen dieser Tiere blieben (außer der Antigeninjektion) unbehandelt. Sämtliche Tiere der Versuchsreihe I wurden am 18. Tag, die Tiere der Versuchsreihe II am 15. Tag nach der letzten Antigeninjektion getötet.

Jede schwarze Säule in Abb. 10 bedeutet den Mittelwert (6 Tiere, Versuchsreihe II, Gruppe C nur 3 Tiere) der Antikörperkonzentration der Hornhaut, jede weiße Säule den Mittelwert der Antikörperkonzentration der Immunsera. Jeder Pfeil über der Hornhautsäule bedeutet intracorneale Antigeninjektion.

Der *Agglutiningehalt* (Versuchsreihe I) wurde mit der *Widal*-Probe geprüft und dementsprechend titermäßig aufgetragen (geometrische Verdünnungsreihe). Der *Präcipitingehalt* (Versuchsreihe II) wurde mit der von J. Oudin angegebenen *Gel-Präcipitationsmethode* bestimmt.

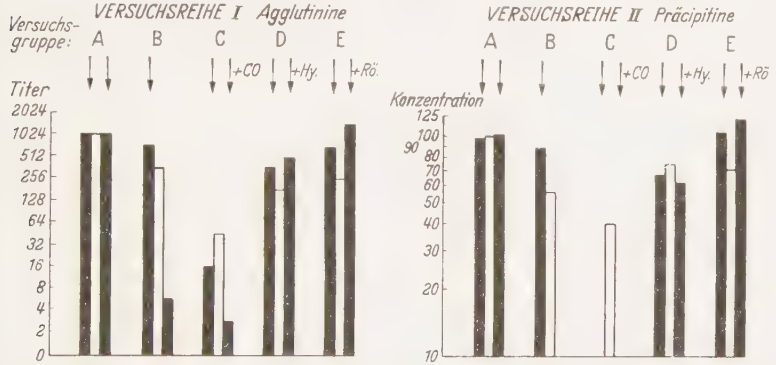


Abb. 10. Versuchsreihe I und II: Graphische Darstellung des Agglutinin- und Präcipitingehaltes der Hornhaut und des Serum aller Tiere jeder Versuchsgruppe (Mittelwerte). Der Agglutiningehalt ist in Titerwerten angegeben (geometrische Verdünnungsreihe). Der Präcipitingehalt ist auf die mit 100 angenommene Antikörperkonzentration der Vergleichsgruppe A bezogen (logarithmische Darstellung). Da der Wert Konzentration = 100 für die Hornhaut und Konzentration = 100 für das Serum in gleicher Höhe eingesetzt ist, sind nur die entsprechenden Hornhautwerte und die entsprechenden Serumwerte untereinander vergleichbar

Der Mittelwert der Antikörperkonzentration der 12 Hornhäute der 6 Tiere der Vergleichsgruppe A wurde als Konzentration = 100 für die Hornhaut und der Mittelwert der Antikörperkonzentration der Immunsera dieser Tiere als Konzentration = 100 für das Serum angenommen und die entsprechenden Werte der Versuchsgruppe B, C, D und E darauf bezogen.

In Abb. 10 sind diese Werte im logarithmischen Maßstab (Basis 10)[1] eingetragen; da der Wert der Konzentration = 100 für die Hornhaut und Konzentration = 100 für das Serum der Vergleichsgruppe A in gleicher Höhe eingesetzt ist, sind nur die entsprechenden Hornhautwerte jeder Gruppe und nur die entsprechenden Serumwerte jeder Gruppe untereinander vergleichbar, aber nicht Serumwerte mit Hornhautwerten.

[1] Die Länge einer Dekade beträgt in der Darstellung etwa das 3fache von der Dekadenlänge, die zur Darstellung des Agglutinintiters (Versuchsreihe I) verwendet wurde.

Wenn auch ein absoluter zahlenmäßiger Vergleich der Ergebnisse der Versuchsreihe I (Agglutinine, titermäßige Angabe in geometrischer Verdünnungsreihe) mit der Versuchsreihe II (Präcipitine, relativ auf Konzentration 100 der Hornhaut, bzw. des Serums der Vergleichsgruppe A bezogen, nicht möglich ist, so stehen doch die relativen Werte der Gruppen B, C, D und E im Vergleich zur Versuchsgruppe A in den beiden Versuchsreihen in guter Übereinstimmung.

Die Tiere der Versuchsgruppe B wurden nur über *ein* Auge immunisiert, das andere blieb unbehandelt. Sowohl der Agglutiningehalt sowie der Präcipitingehalt der *Hornhaut* des injizierten Auges zeigte gegenüber den entsprechenden Werten der Vergleichsgruppe A (Agglutinine 1:1024 zu 1:512 bis 1:1024, Präcipitine 100/90) kaum einen Unterschied, obwohl, bezogen auf das Tier, nur die halbe Antigenmenge injiziert worden war. In der Hornhaut der nicht behandelten Augen konnten wir nur Agglutinine (Versuchsreihe I) finden, wobei der Titer (1:4 bis 1:8) im Vergleich zum Mittelwert der Gruppe A (1:1024) um etwa 7 Verdünnungsreihen herabgesetzt war. In Versuchsreihe II konnten wir am unbehandelten Auge keine Präcipitine nachweisen.

Der Agglutiningehalt des *Serums* war um etwa 2 Verdünnungsreihen niederer als der entsprechende Mittelwert der Vergleichsgruppe A; der Präcipitingehalt (57) betrug etwa die Hälfte des Vergleichswertes (100). Obwohl der Unterschied sowohl für die Agglutinine als auch Präcipitine nicht als signifikant bezeichnet werden kann, war es auffallend, daß der Antikörpergehalt des Serums mehr von der injizierten Antigenmenge abhängig schien als der Antikörpergehalt der Hornhaut.

Bei den über beide Hornhäute immunisierten zusätzlich am linken Auge mit Cortison behandelten Tieren der Versuchsgruppe C fand sich neben der fast vollkommen reizlosen Verträglichkeit der Antigeninjektion in Versuchsreihe I eine eindeutige Herabsetzung des Agglutiningehaltes beider Hornhäute; in Versuchsreihe II konnten in beiden Hornhäuten keine Präcipitine nachgewiesen werden. Der höchste Agglutinationstiter der Hornhautextrakte der mit Cortison behandelten Augen in Versuchsreihe I lag im Mittel bei einer Verdünnung von 1:2 bis 1:4; der Titer der Hornhautextrakte der nicht mit Cortison behandelten Augen betrug im Mittel 1:16. Es besteht somit eine Herabsetzung der Titerhöhe gegenüber dem entsprechenden Mittelwert der Versuchsgruppe A (1:1024) um 8 bzw. 6 Verdünnungsreihen. In der Versuchsgruppe II konnten wir, wie bereits erwähnt, weder in den Hornhäuten der mit Cortison behandelten Augen noch in den Hornhäuten der nicht mit Cortison behandelten Augen unter den gegebenen Versuchsbedingungen Präcipitine nachweisen.

Der höchste Agglutinationstiter des Serums lag im Mittel bei einer Verdünnung von 1:32 bis 1:64 und war um etwa 4 Verdünnungsreihen

niederer als der entsprechende Mittelwert der Vergleichsgruppe A (1:1024). Die Präcipitinkonzentration des Serums der Tiere der Versuchsgruppe C in Versuchsreihe II betrug 41 und war um über die Hälfte niederer als der entsprechende, mit 100 angenommene Wert der Versuchsgruppe A. Es war auffallend, daß sowohl der Agglutiningehalt als auch der Präcipitingehalt des Serums im Vergleich zum Antikörpergehalt der Hornhaut durch Cortison weitaus weniger beeinflußt schien, obwohl die Reizlosigkeit und die Herabsetzung des Antikörpergehaltes in beiden Hornhäuten nur durch eine Allgemeinwirkung des subconjunctival auf ein Auge injizierten Cortison erklärt werden kann.

Der entzündungshemmende Einfluß von Cortison bei akuten entzündlichen Erkrankungen besonders des vorderen Bulbusabschnittes ist heute jedem Augenarzt bekannt. Es ist unmöglich, im Rahmen dieser Mitteilung im einzelnen auf die zahlreichen klinischen Beobachtungen und experimentellen Untersuchungen einzugehen, die bald nach der bedeutenden Entdeckung von Hench und Mitarbeiter (1949) über die günstige Wirkung von Compound E auf die Symptome des Gelenksheumatismus im augenärztlichen Schrifttum über das Thema: Nebennierenrindenhormone, ACTH, Cortison und entzündliche Erkrankungen des Auges veröffentlicht wurden. Ich möchte nur kurz auf die zusammenfassenden Arbeiten von A.C. Woods[1], I.H. Leopold und Mitarbeiter[2], S. Duke-Elder und S. Duke-Elder und Mitarbeiter[3], A. Huber und Mitarbeiter[4] und in neuerer Zeit A.C. Woods[5] hinweisen, die vor allem den entzündungshemmenden Effekt sowie die antiexsudative Wirkung des Cortison und Corticotropin bei allergischen Erkrankungen des vorderen Bulbusabschnittes sowie bei der nicht granulomatösen Entzündung des Uvealtraktes hervorheben.

Der Mechanismus und Angriffspunkt der entzündungshemmenden und antiexsudativen Wirkung ist bis heute nicht bekannt.

Die klinische Erfahrungstatsache, daß die ACTH- und Cortisontherapie vor allem bei allergischen Erkrankungen wie Gelenkrheumatismus, Asthma bronchiale, bei den Kollagenerkrankungen, bei Keratitis parenchymatosa u. a. die besten Erfolge zeigt, haben bald dazu geführt, einen direkten Einfluß dieser Hormone auf das allergische Geschehen anzunehmen. Die Zahl der Arbeiten über die Beeinflussung der Antikörperproduktion durch die Hormone des Hypophysen-Nebennieren-

[1] Woods, A.C.: Amer. J. Ophthalm. **33**, 1325 (1950).
[2] Leopold, I.H. u. Mitarb.: Amer. J. Ophthalm. **34**, 361 (1951).
[3] Duke-Elder, S., u. S. Duke-Elder u. Mitarb.: Brit. J. Ophthalm. **35**, 637, 695 (1951).
[4] Huber, A. u. Mitarb.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **8**, 83 (1952).
[5] Woods, A. C.: Eye diseases. In D. W. Lukens, Medical uses of Cortisone, S. 411. New York u. Toronto: The Blakiston Company 1954.

systems ist daher dementsprechend groß; die Ergebnisse sind, wie bereits erwähnt, uneinheitlich.

Während anfänglich T.F. Dougherty und Mitarbeiter (1944), J.H. Chase und Mitarbeiter (1946) sowie S. Roberts und A. White (1951) u. a. über einen Anstieg der zirkulierenden Antikörper nach Applikation von Nebennierenrindenhormonen und ACTH berichteten, wurde bald von zahlreichen anderen Autoren die gegenteilige Meinung vertreten. M. Bjørneboe und Mitarbeiter (1951), F.G. Germuth und Mitarbeiter (1951, 1952), S. Malkiel und B.J. Hargis (1952), E.E. Fischel und Mitarbeiter (1954), E.D. Kilbourne (1955) u. a. konnten nach Anwendung von ACTH oder Cortison eine deutliche Herabsetzung der zirkulierenden Antikörper beobachten. J.A. de Vries und Mitarbeiter (1949), J.A. de Vries (1950), Ch.K. Osgood und C.B. Favour (1951), W.B. Havens jr. und Mitarbeiter (1952), F. Scheiffarth und Mitarbeiter (1953, 1954) sowie eine Reihe anderer Autoren hingegen sahen keine Beeinflussung der zirkulierenden Antikörper durch ACTH oder Cortison.

Als mögliche Erklärung dieser widersprechenden Ergebnisse werden die verschiedenen Methoden der Antikörperbestimmung (M. Bjørneboe 1952), eine eventuelle Veränderung des Antigen selbst durch ACTH oder Cortison und dadurch eine sekundär bedingte Hemmung der Antikörperbildung (S. Moeschlin und Mitarbeiter 1952) die Menge des applizierten ACTH oder Cortison (T.F. Dougherty 1952) sowie ein pharmakologischer Effekt des Cortison auf den Eiweißstoffwechsel und somit ein Einfluß auf die Präcipitinreaktion (F. Scheiffarth und Mitarbeiter 1954) angenommen.

A.C. Woods (1950, 1954 u. a.), der am Auge in zahlreichen Tierversuchen bei verschiedenen Formen von Iridocyclitis den entzündungshemmenden Effekt von ACTH und Cortison zeigen konnte, nimmt eine direkte Wirkung der Nebennierenrindenhormone im Bereiche der Zelle selbst an. Eine Beeinflussung des allergischen Geschehens durch ACTH oder Cortison erscheint ihm unwahrscheinlich, da die entzündungshemmende Wirkung bei seinen Versuchen auch nach gewöhnlicher entzündlicher Iridocyclitis (Injektion von Jequirity oder Glycerin in die Vorderkammer) zu beobachten war und andererseits bei experimentellen allergischen Iridocyclitiden (Pferdeserum) trotz der entzündungshemmenden Wirkung am Auge der Präcipitintiter des Serums der Versuchstiere unbeeinflußt schien. A.C. Biegel (1951), der den Einfluß des Cortison auf die experimentelle Pferdeserumuveitis beim Kaninchen histologisch untersuchte, fand nach täglicher intramuskulärer Cortisongabe eine deutliche Hemmung der entzündlichen Erscheinungen. Cortison verhinderte unter anderem die entzündliche Zellinfiltration und die Hyperämie im Uvealtrakt sowie die Bildung eines fibrinösen Exsu-

dates in der Vorderkammer. Der Präcipitintiter des Serums der Versuchstiere schien durch die Cortisonapplikation nicht wesentlich beeinflußt. Verfasser nimmt an, daß die günstige Beeinflussung der Uveitis durch Cortison mehr auf einer Hemmung der entzündlichen Reaktion selbst als auf einer Beeinflussung des allergischen Geschehens beruht.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen, die fast vollkommene Reaktionslosigkeit der Hornhaut nach der Antigeninjektion, die starke Herabsetzung des Antikörpergehaltes beider Hornhäute (bei den Präcipitinen negativer Befund) bei relativ geringer Herabsetzung des Antikörpergehaltes des Serums nach lokaler Cortisonapplikation auf nur einem Auge bestätigen bezüglich der entzündungshemmenden Wirkung des Cortison weitgehend die experimentellen Befunde von A.C. Woods und A.C. Biegel. Der Agglutinin- und Präcipitingehalt des Serums der Cortisontiere unserer Versuche war zwar gegenüber den entsprechenden Werten der auf gleiche Weise immunisierten, aber nicht mit Cortison behandelten Tiere (Vergleichsgruppe A) herabgesetzt, schien aber doch wesentlich weniger beeinflußt als der Antikörpergehalt der Hornhaut. Angaben über den Antikörpergehalt der Hornhaut nach Cortisonapplikation in der Literatur konnten wir bisher nur von R. Thompson und Mitarbeiter (1954) finden, der ebenfalls über eine reizlose Verträglichkeit der Antigeninjektion sowie über eine deutliche Herabsetzung des Präcipitingehaltes der Hornhaut beider Augen nach Cortisonapplikation (Salbe) auf nur einem Auge berichten konnte.

Unsere Ergebnisse, die *eindeutige Herabsetzung des Agglutinin- bzw. Präcipitingehaltes der Hornhaut nach Cortisonapplikation* bestätigen die Befunde von R. Thompson und Mitarbeitern und demonstrieren in überzeugender Weise den gewaltigen entzündungshemmenden Effekt des Cortison auch für die gefäßlose Hornhaut. Ein klinisches Bild, das wir aus der täglichen augenärztlichen Praxis nach Cortisonapplikation bei verschiedenen Hornhautaffektionen kennen. Sie zeigen aber auch eindeutig die Gefahr der wahllosen Cortisonapplikation, die Herabsetzung des Antikörpergehaltes und damit das Fehlen der Widerstandsfähigkeit gegen jegliche Infektion.

Bei den über beide Hornhäute immunisierten, zusätzlich am linken Auge mit *Hyaluronidase* behandelten Tieren der Versuchsgruppe D fand sich zwar eine leichte Herabsetzung des Agglutinin- bzw. Präcipitingehaltes der Hornhäute und des Serums im Vergleich zu den entsprechenden Werten der Versuchsgruppe A, die aber noch im Bereiche der normalen biologischen Schwankungen angenommen werden muß. Eine Beeinflussung des Antikörpergehaltes der Hornhaut durch lokale Hyaluronidaseapplikation scheint somit nicht gegeben. Wenn wir auch nicht an eine direkte Beeinflussung des Antikörpergehaltes der Hornhaut durch Hyaluronidase gedacht haben, so bestand die Möglichkeit, daß

durch die diffusionsfördernde Wirkung der Hyaluronidase das Antigen rascher abtransportiert und dadurch indirekt der Antigenkörpergehalt der Hornhaut verändert wird.

Bei den über beide Hornhäute immunisierten, zusätzlich am linken Auge 5 Std vor der letzten Antigeninjektion mit einer Dosis von 200 r *röntgenbestrahlten Kaninchen* der Versuchsgruppe E bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Agglutinin- bzw. Präcipitingehalt der Hornhaut und des Serums im Vergleich zu den entsprechenden Werten der Versuchsgruppe A. Auffallend war aber, daß, auf das einzelne Tier selbst bezogen, der Antikörpergehalt der bestrahlten Hornhaut sowohl in der Versuchsreihe I (Agglutinine) als auch in Versuchsreihe II (Präcipitine) bei 5 Tieren größer war als am unbehandelten Auge; weiters konnten wir bei den Hornhäuten der röntgenbestrahlten Augen die höchste Antikörperkonzentration unserer Versuche (Agglutinine 1:4096, Präcipitine Konzentration = 168) finden.

Untersuchungen über den Antikörpergehalt der Hornhaut nach Röntgenbestrahlung des Auges mit einer Dosis von 200 r liegen bis jetzt nicht vor. Unsere Ergebnisse stehen in gewisser Übereinstimmung mit der Mitteilung von Thompson (1937), der nach Grenzstrahlenbehandlung der Hornhaut, wenn die Bestrahlung in die Zeit der Antigeninjektion fiel, auch nur eine geringe Erhöhung des Präcipitingehaltes der bestrahlten Hornhaut fand.

Zusammenfassung

Das Hauptziel unserer Untersuchungen war, die Frage zu beantworten, ob der *Antikörpergehalt der Hornhaut* bei sonst unter gleichen Bedingungen immunisierten Kaninchen durch *lokale Cortison-* oder *Hyaluronidase*-Applikation bzw. *Röntgenbestrahlung* des Auges verändert wird.

In Versuchsreihe I wurde als Antigen eine Aufschwemmung von Salmonella typhi in physiol. NaCl mit 0,5%igem Phenolzusatz (Keimzahl 2×10^9/ml) verwendet und der Agglutiningehalt des Hornhautextraktes, des Kammerwassers und des Serums mit der Widal-Probe bestimmt.

In Versuchsreihe II wurde als Antigen eine 20%ige Rinderserumalbuminlösung verwendet und der Präcipitingehalt des Hornhautextraktes, des Kammerwassers und des Serums mit der von Oudin angegebenen Gel-Präcipitationsmethode bestimmt.

Die Immunisierung erfolgte intracorneal über beide bzw. eine Hornhaut.

In einer Reihe von Vorversuchen wurde für jedes Antigen die geeignete Einzeldosis, das Intervall der intracornealen Injektionen und der günstigste Zeitpunkt der Tötung der Tiere zur Gewinnung des Hornhautextraktes ermittelt.

Die vergleichenden Untersuchungen wurden in jeder Versuchsreihe in 5 Gruppen (A, B, C, D und E) durchgeführt; in jeder Gruppe wurden 6 Kaninchen immunisiert (Versuchsreihe II, Gruppe C, nur 3 Tiere).

Alle Tiere mit Ausnahme der Gruppe B wurden in gleicher Weise immunisiert.

Versuchsreihe I: intracorneal 0,06 ml Typhusvaccine in beide Hornhäute; jeden 2. Tag eine Injektion, im ganz 3 Injektionen in jede Hornhaut.

Versuchsreihe II: intracorneal 0,05 ml 20%iger Rinderserumalbuminlösung, jeden 2. Tag eine Injektion, im ganzen 3 Injektionen in jede Hornhaut.

Die Tiere der Gruppe B in beiden Versuchsreihen wurden nur von der rechten Hornhaut aus immunisiert; das linke Auge blieb unbehandelt.

Die Tiere der Gruppe A bzw. B dienten als Vergleichsgruppe und wurden nicht weiter behandelt.

Den Tieren der Gruppe C wurde gleichzeitig mit der Antigeninjektion in das linke Auge subconjunctival 10 mg Cortison (gesamt 30 mg) injiziert.

Bei den Tieren der Gruppe D wurde gleichzeitig mit der Antigeninjektion in das linke Auge 200 VRE Hyaluronidase (Luronase „Bayer", gesamt 600 VRE) subconjunctival injiziert.

Bei den Tieren der Gruppe E wurden 5 Std vor der letzten Antigeninjektion das linke Auge mit einer Dosis von 200 r in einer Sitzung röntgenbestrahlt.

Sämtliche rechten Augen der Tiere der Gruppe C, D und E wurden außer der Antigeninjektion nicht weiter behandelt.

Die Tiere der Versuchsgruppe I wurden am 18. Tag, die Tiere der Versuchsgruppe II am 15. Tag nach der letzten Antigeninjektion getötet.

Der Agglutiningehalt der Hornhaut und des Serums (Versuchsreihe I) wurde in den üblichen Titerwerten (geometrische Verdünnungsreihe) angegeben.

Der Präcipitingehalt der Hornhaut bzw. des Serums (Versuchsreihe II) wurde mittels einer vergleichenden quantitativen Methode auf den Mittelwert der Antikörperkonzentration der Hornhäute bzw. des Serums der Tiere der Vergleichsgruppe A bezogen. Im Kammerwasser sämtlicher Tiere konnten wir unter unseren Versuchsbedingungen weder Agglutinine (Versuchsreihe I) noch Präcipitine (Versuchsreihe II) nachweisen.

Bei den Tieren der Versuchsgruppe B, die nur über 1 Auge immunisiert worden waren, zeigte sowohl der Agglutiningehalt wie der Präcipitingehalt der Hornhaut des injizierten Auges gegenüber den entsprechenden Werten der Vergleichsgruppe A kaum einen Unterschied.

In der Hornhaut der nicht behandelten Augen dieser Tiere konnten wir nur Agglutinine nachweisen (Versuchsreihe I), wobei der Agglutinintiter um etwa 7 Verdünnungsreihen niederer war als der entsprechende Wert der Vergleichsgruppe A. In Versuchsreihe II konnten wir am unbehandelten Auge keine Präcipitine finden. Der Agglutinin- bzw. Präcipitingehalt des Serums dieser Tiere war im Vergleich zu den entsprechenden Werten der Versuchsgruppe A etwas stärker herabgesetzt und schien eher von der injizierten Antigenmenge (Gruppe B nur halbe Menge je Tier) abhängig als der Antikörpergehalt der Hornhaut.

Bei den über beide Hornhäute immunisierten, zusätzlich am linken Auge mit *Cortison* behandelten Tieren der Versuchsgruppe C fand sich neben der fast vollkommen reizlosen Verträglichkeit der intracornealen Antigeninjektion in Versuchsreihe I eine eindeutig *signifikante Herabsetzung des Agglutinintiters beider Hornhäute*, der auf der Seite der Cortisoninjektion um 8, am nicht mit Cortison behandelten Auge um 6 Verdünnungsreihen niederer war als der entsprechende Mittelwert der Vergleichsgruppe A.

Der höchste Titer des *Serums* der Cortison-Tiere lag im Mittel nur um 4 Verdünnungsreihen niederer als der entsprechende Wert der Vergleichsgruppe A.

In Versuchsreihe II konnten bei den mit *Cortison* behandelten Tieren weder in den Hornhäuten der mit Cortison behandelten Augen noch in den *Hornhäuten* der nicht mit Cortison behandelten Augen *Präcipitine* nachgewiesen werden. Der Präcipitingehalt des *Serums* war um etwa die Hälfte niederer als der entsprechende Mittelwert der Versuchsgruppe A.

Bei den über beide Hornhäute immunisierten, zusätzlich am linken Auge mit *Hyaluronidase* behandelten Tieren der Versuchsgruppe D fand sich nur eine geringe Herabsetzung des Agglutinin- bzw. Präcipitingehaltes der Hornhäute und des Serums, die noch als im Bereiche der normalen biologischen Schwankungen gewertet werden muß.

Bei den über beide Hornhäute immunisierten, zusätzlich am linken Auge 5 Std vor der letzten Antigeninjektion mit einer Dosis von 200 r *röntgenbestrahlten Kaninchen* der Versuchsgruppe E bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen dem Agglutinin- bzw. Präcipitingehalt der Hornhäute und des Serums im Vergleich zu den entsprechenden Werten der Versuchsgruppe A. Es war aber auffallend, daß, auf das einzelne Tier selbst bezogen, der Antikörpergehalt der bestrahlten Hornhaut sowohl in der Versuchsreihe I (Agglutinine) als auch in Versuchsreihe II (Präcipitine) bei 5 Tieren größer war als am unbehandelten Auge. Bei den *röntgenbestrahlten Hornhäuten* konnten wir die *höchsten Antikörperwerte* unserer ganzen Versuche finden.

Literatur

Atkinson, W. S.: Use of Hyaluronidase with local anesthesia in ophthalmology. Arch. of Ophthalm. **42**, 628—633 (1949). — Becker, E. L., and J. Munoz: Multiplicity of antigens in ragweed pollen extracts as demonstrated by the technic of Oudin. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **72**, 287—289 (1949). — Biegel, A.: Effect of Cortisone on horse serum uveitis in rabbits. Arch. of Ophthalm. **45**, 258—273 (1951). — Bjørneboe, M.: Diskussion zu T. F. Dougherty, Mechanism of action of Cortisone in resistance to sequels of anaphylaxis. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **8**, 143—149 (1952). — Bjørneboe, M., E. E. Fischer and H. C. Stoerk: The effect of Cortisone and adrenocorticotrophic hormone on the concentration of circulating antibody. J. of Exper. Med. **93**, 37—48 (1951). — Bruckner, Z.: Contribution a la connaissance des conditions d'immunité de l'oeil: influenca de l'hypotension oculaire sur la quantité d'hémolysines existant dans la cornée (dans l'humeur aqueuse et le corps vitré) chez les lapins normaux et immunisés. Ann. d'Ocul. **166**, 106—130 (1929). Ref. Zbl. Ophthalm. **21**, 776—777 (1929). — Bursuk, G.: Antikörperbildung bei örtlicher Immunisierung der Cornea. Arch. ophthalm. **4**, 333—354 (1928) (Russisch). Ref. Zbl. Ophthalm. **20**, 789 (1928). — Chase, J. H., A. White and T. F. Dougherty: Zit. bei S. Roberts u. A. White, The influence of the adrenal cortex on antibody production in vitro. Endocrinology **48**, 741—751 (1951). — Dixon, F. J., D. W. Talmage and P. H. Maurer: Radiosensitive and radioresistant phases in the antibody response. J. of Immun. **68**, 693—700 (1952). Doerr, R.: Ergebnisse der neueren experimentellen Forschungen über die Ätiologie des Herpes simplex und des Zoster. Ergebnisse in Zbl. Ophthalm. **14**, 705—735, 833—865 (1925); **15**, 1—19, 313—343, 537—573 (1926). — Doerr, R., et K. Vöchting: Études sur le virus de l'herpès fébrile. Rev. gén. Ophthalm. **34**, 409—421 (1920). Ref. Zbl. Ophthalm. **4**, 405—406 (1921). — Dougherty, T. F.: Mechanism of action of Cortisone in resistance to sequels of anaphylaxis. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **8**, 143—149 (1952). — Dougherty, T. F., A. White and J. H. Chase: Zit. bei S. Roberts u. A. White. The influence of the adrenal cortex on antibody production in vitro. Endocrinology **48**, 741—751 (1951). — Duke-Elder, S.: The clinical value of Cortisone and ACTH in ocular disease. Brit. J. Ophthalm. **35**, 637—671 (1951). — Duke-Elder, S., and N. Ashton: Action of Cortisone on tissue reactions of inflammation and repair with special reference to the eye. Brit. J. Ophthalm. **35**, 695—707 (1951). — Duran-Reynals: Zit. bei K. Meyer: The biological significance of Hyaluronic Acid and Hyaluronidase. Physiologic. Rev. **27**, 335—359 (1947). — Fischel, E. E., E. A. Kabat, H. C. Stoerk, M. Skolnick and A. E. Bezer: Suppresion by Cortisone of granuloma formation and antibody in Guinea pigs receiving egg albumin with Freund adjuvants. J. Allergy **25**, 195—200 (1954). — Florman, A. L., and F. W. Trader: Zit. bei R. L. Hall, R. G. MacKneson u. H. L. Ormsby: Studies of immunity in experimental herpetic keratitis in rabbits. Amer. J. Ophthalm. **39**, 226—233 (1955). — Fuchs, J.: Klinische Beobachtungen über die Wirkung der Hyaluronidase am Auge. Med. Mschr. **8**, 153—157 (1954). — Gebb, H.: Über die Frage der Anteilnahme der Cornea an der aktiven und passiven Immunisierung. Bericht 36. Verslg Dtsch. Ophthalm. Ges., Heidelberg 1910, S. 23—30. — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung großer Serummengen bei Hornhautinfektionen und über die Anteilnahme der Cornea an der aktiven Immunisierung. Arch. Augenheilk. **69**, 77—96, 137—160 (1911). — Germuth, F. G., B. Ottinger and J. Oyama: Influence of Cortisone on experimental hypersensitivity and circulating antibody in the Guinea pig. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **80**, 181—191 (1952). — Germuth, F. G., J. Oyama and B. Ottinger: The mechanism of action 17-Hydroxy-11-Dehydrocortico-Sterone (Compound E) and of the adrenocorticotrophic hormone in experimental hyper-

sensitivity in rabbits. J. of Exper. Med. **94**, 139—170 (1951). — Grüter, W.: Über den Anteil der Kaninchencornea an der allgemeinen Vaccine-Immunität. Bericht 36. Verslg Dtsch. Ophthalm. Ges., Heidelberg 1910, S. 31—36. — Kritische und experimentelle Studien über die Vaccineimmunität des Auges und ihre Beziehungen zum Gesamtorganismus. Arch. Augenheilk. **70**, 241—282, 359—392 (1912). — Experimentelle und klinische Untersuchungen über den sog. Herpes corneae. Bericht 42. Verslg Dtsch. Ophthalm. Ges., Heidelberg 1920, S. 162—167. — Hall, R.L., R.G. MacKneson and H.L. Ormsby: Studies of immunity in experimental herpetic keratitis in rabbits. Amer. J. Ophthalm. **39**, 226—233 (1955). — Hallmann, L.: Bakteriologie und Serologie. Stuttgart: Georg Thieme 1950. — Havens, W.P. jr., J.M. Schaffer and C.J. Hopke: The effect of ACTH and Cortisone on the concentration of circulating Diphtheria antitoxin. J. of Immun. **68**, 389—400 (1952). — Hench, P.S., E.C. Kendall, Ch. Slocumb and H.F. Polley: The effect of a hormone of the adrenal-cortex (17-Hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. Preliminary report. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **24**, 181 to 197 (1949). — Huber, A., u. H. Böhringer: Cortison und Auge. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **8**, 83—91 (1952). — Jürgens: Die diagnostische Bedeutung der Variola-Körperchen. Berl. klin. Wschr. **1905**, 308—309. — Kilbourne, E.D.: Influence of Cortisone on experimental viral infection. II. Effect on antibody formation and acquired immunity. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **90**, 685—687 (1955). — Kirby, C.K., J.E. Eckenhoff and J.P. Looby: The use of hyarulonidase with local anesthetic agens in nerve block and infiltration anesthesia. Surgery **25**, 101—104 (1949). — Kraus, R., u. R. Volk: Weitere Studien über die Immunität bei Syphilis und bei Vaccination gegen Variola. Wien. klin. Wschr. **1906**, 620—622. Kuroda, T.: Experimentelle Studie über die Vaccineimmunität der Hornhaut. I. Mitteilung: Über das Vorkommen der Virulicidenstoffe im Serum nach der Corneaimpfung. Jap. J. of Dermat. **26**, 633—665 (1926). — Lebensohn, J.E.: Hyaluronidase in ocular surgery and therapy. Amer. J. Ophthalm. **33**, 865—869 (1950). — Leber, A.: Immunitätsverhältnisse der vorderen Augenkammer. Graefes Arch. **64**, 413—444 (1906). — Leopold, I.H., J.E. Purnell, E.J. Cannon, C.G. Steinmetz and P.R. McDonald: Local and systemic Cortisone in ocular disease. Amer. J. Ophthalm. **34**, 361—371 (1951). — Löffler, F.: Zur Immunitätsfrage. Mitt. ksl. Gesdh.amt Berlin **1**, 134—187 (1881). — Löwenstein, A.: Neuere Ergebnisse der Herpesforschung. Bericht 42. Verslg Dtsch. Ophthalm. Ges., Heidelberg 1920, S. 167—171. — Übertragungsversuche mit dem Virus des fieberhaften Herpes. Klin. Mbl. Augenheilk. **64**, 15—30 (1920). — Lukens, D.W.: Medical uses of Cortisone. New York: The Blakiston Company 1954. — Malkiel, S., and B.J. Hargis: The effect oft ACTH and Cortisone on the quantitative Precipitin reaction. J. of Immun. **69**, 217—221 (1952). — Meyer, K.: The biological significance of Hyaluronic and Hyaluronidase. Physiologic. Rev. **27**, 335—359 (1947). — Miyashita, S.: Die Immunitätsverhältnisse der Hornhaut. Z. Immun.-forsch. **9**, 541—556 (1911). — Moeschlin, S., R. Baguena, J. Baguena u. M. Forell: Untersuchungen über den Einfluß von ACTH und Cortison auf die experimentelle Immunkörperbildung des Kaninchens. Helvet. med. Acta **19**, 351—356 (1952). — Munoz, J., and E.L. Becker: Antigen-antibody reactions in agar. J. of Immun. **65**, 47—58 (1950). — Nedden, M. zur: Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen bactericider Substanzen im Auge nicht immunisierter Individuen. Graefes Arch. **65**, 267—301 (1907). — Nobl, G.: Beiträge zur Vaccineimmunität. Wien. klin. Wschr. **1906**, 658—661. — Oakley, C.L., I. Batty and G.H. Warrack: Antibody production in the rabbit cornea. J. of Path. **70**, 349—354 (1955). — Osgood, Ch. K., and C.B. Favour: The effect of adrenocorticotropic hormone on inflammation due to Tuberkulin hypersensitivity and

Turpentine and on circulating antibody levels. J. of Exper. Med. **94**, 415—430 (1951). — Oudin, J.: L'analyse immunochimique qualitative: Méthode par diffusion des antigènes au sein de l'immunsérum précipitant gélosé; première partie. Ann. Inst. Pasteur **75**, 30—51 (1948). — L'analyse immunochimique qualitative: Méthode par diffusion des antigènes au sein de l'immunsérum précipitant gélosé; deuxième partie. Ann. Inst. Pasteur **75**, 109—129 (1948). — La diffusion d'un antigène dans une colonne de gel contenant les anticorps précipitants homologues. Etude quantitative des trois principales variables. C. r. Acad. Sci. Paris **228**, 1890—1892 (1949). — Specific precipitation in gels and its application to immunochemical analysis. In Methods Medical Research, Bd. 5, S. 335—378. Chicago: The Year Book Publishers, Inc. 1952. — Poleff, L.: Über den Einfluß der mangelhaften Nahrung auf die Immunitätsverhältnisse der Hornhaut (zur Frage der Vaccineimmunität des Auges). Vortrag in der Sitzg der Physik. Med. Ges. Kiew, 13. Juli 1922 (Russisch). Ref. Zbl. Ophthalm. **9**, 71—72 (1923). — Prowazek, S.: Untersuchungen über das Wesen des Vaccineerregers. Dtsch. med. Wschr. **1905**, 752—754. — Roberts, S., and A. White: The influence of the adrenal cortex on antibody production in vitro. Endocrinology **48**, 741—751 (1951). — Römer, P.: Experimentelle Grundlagen für klinische Versuche einer Serumtherapie des Ulcus corneae serpens nach Untersuchungen über Pneumokokkenimmunität. Graefes Arch. **54**, 99—200 (1902). — Scheiffarth, F.: Der gegenwärtige Stand der Allergieforschung in K. Fr. Bauer, Ergebnisse der Medizinischen Grundlagenforschung, Bd. 1, S. 443—524. Stuttgart: Georg Thieme 1956. — Scheiffarth, F., L. Legler u. G. Berg: Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der humoral faßbaren Antikörperproduktion durch die Hormone des Hypophysen-Nebennieren-Systems. I. Mitteilung: Das Verhalten der Antistreptolysinreaktion und der Serumeiweißkörper unter ACTH. Z. exper. Med. **120**, 558—567 (1953). — II. Mitteilung: Das Verhalten der Antistreptolysinreaktion und der Serumeiweißkörper unter Cortison. Z. exper. Med. **120**, 568—577 (1953). — III. Mitteilung: Das Verhalten der Widal-Reaktion und der Serumeiweißkörper unter ACTH und Cortison. Z. exper. Med. **122**, 578—594 (1954). — Schmidt, H.: Bedeutung der Antigeneigschaft und des Immunisierungsverfahrens für die Art des entstehenden Antikörpers. In H. Schmidt, Fortschritte der Serologie, Liefg 7, S. 422—425. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1951. — Seegal, B.C., and D. Seegal: Local organ hypersensitiveness, VII, Demonstration of agglutinins in tissues of the rabbit eye following immunization with Eb. Typhi vaccine. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **31**, 437—441 (1933/34). — Seifter, J.: The effect of Hyaluronidase on some physiological and pathological process. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **8**, 67—73 (1952). — Seifter, J., D.H. Baeder and A.J. Begany: Influence of Hyaluronidase and steroids on permeability of Synovial membrane. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **72**, 277—282 (1949). — Speakman, J.S., and H.L. Ormsby: Immunity in vaccinia Keratitis. Amer. J. Ophthalm. **40**, Part II, 194—199 (1955). — Süpfle, K.: Die Vaccineimmunität. Arch. f. Hyg. **68**, 237—302 (1909). — Taliaferro, W.H., and L.G. Taliaferro: Effect of X-rays on immunity: A review. J. of Immun. **66**, 181—211 (1951). — Thompson, R., E. Gallard and D. Khorazo: Precipitins in the ocular tissues of rabbits generally and locally immunized with crystalline egg albumin. Amer. J. Ophthalm. **19**, 852—858 (1936). — Thompson, R., and V.M. Harrison: Factors affecting antibody production in the rabbits cornea. Federat. Proc. **13**, 515—516 (1954). — Thompson, R., and H. Olson: Antibody production in the rabbits cornea. J. of Immun. **65**, 633—651 (1950). — Thompson, R., R. Pfeiffer and E. Gallardo: Stimulation of local antibody formation in cornea by Grenz rays. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **36**, 179—182 (1937). — Vries, J.A. de: effect of adrenocor ticotropic hormone on circulating antibody levels. Y. of Immun. **65**, 1—5 (1950). — Vris, J.A., de, and P.H. Herbert: The adimini-

stration of adrenocorticotropic hormone to normal human subjects. The effect of the leucocytes in the blood and on circulating antibody levels. Endocrinology **44**, 259—273 (1949). — Wessely, K.: Experimentelles über subconjunctivale Injektionen (ein Beitrag zur Kenntnis der Wirkung lokaler Reize). Klin. Mbl. Augenheilk. **40**, 267—268 (1902). — Experimentelles über subconjunctivale Injektionen. Ein Beitrag zur Kenntnis der Wirkung lokaler Reize. Dtsch. med. Wschr. **1903**. 120—121, 136—137. — Auge und Immunität. Berl. klin. Wschr. **1903**, 625. — Woods, A.C.: Allergy and immunity in ophthalmology. Baltimore: The Johns Hopkins Press 1933. — Clinical and experimental observation on the use of ACTH and Cortisone in ocular inflammatory diseases. Amer. J. Ophthalm. **33**, 1325—1349 (1950). — Eye diseases. In Lukens, Medical uses of Cortisone, S. 411—449. New York u. Toronto: The Blakiston Company Incorp. 1954. — Yamada, Y.: Experimentelle Studien über die Lokal-Immunität der Cornea. Acta Soc. ophthalm. jap. **34**, 1281—1305 (1930). Ref. Zbl. Ophthalm. **24**, 720 (1931). — Zade, M.: Über die Antikörper der Hornhaut. Graefes Arch. **82**, 183—214 (1912).

Dr. F. Schwab, I. Augenklinik der Universität, Wien IX, Alserstraße 4

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 45—51 (1957)

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)

Bestandpotential und Akkommodationszustand des menschlichen Auges

Von

H. Bornschein und G. Schubert

Mit 2 Textabbildungen

Das Bestandpotential des Auges (Du Bois Reymond 1849) stellt eine zwischen vorderem und hinterem Augenpol ableitbare Potentialdifferenz dar, die insoferne als konstant betrachtet werden kann, als sie unter physiologischen Bedingungen nur relativ langsamen Änderungen unterliegt. Wenn auch aus den Ergebnissen neuerer Untersuchungen gefolgert werden muß, daß zumindest eine wesentliche Komponente dieses Potentials rein retinalen Ursprunges ist, so konnte dennoch eine Beteiligung extraretinaler Komponenten bisher nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Neuerdings hat Brindley (1956a) in Tierversuchen eine Potentialdifferenz von etwa 70 mV zwischen Linseninnerem und Umgebung der Linse festgestellt und die Vermutung geäußert, daß dieser Effekt am Bestandpotential des Auges maßgeblich beteiligt sein könnte. Seine Hypothese ist insoferne von besonderem Interesse, als Schubert (1954, 1955) bei skleraler Ableitung vom menschlichen Auge monophasische Potentialänderungen nachweisen konnte, die mit der Akkommodation gekoppelt auftraten. In der vorliegenden Untersuchung wurde daher die Frage geprüft, ob das Bestandpotential des menschlichen Auges durch Änderungen des Akkommodationszustandes und dadurch bedingte Formänderungen der Linse beeinflußt wird.

Methodik

Prinzip. Das Bestandpotential des Auges wird bekanntlich zur Messung von Augenstellungen und -bewegungen benützt (Elektro-Okulographie, Elektro-Nystagmographie), wobei seine Größe als konstant angenommen wird. Änderungen des Bestandpotentials können in analoger Weise gemessen werden (Fenn und Mitarbeiter 1949, Heck und Papst 1957).

Die durch eine exakt reproduzierbare Bulbusbewegung (Position $A \leftrightarrow$ Position B) verursachte Potentialverschiebung wird an zwei bestimmten Punkten (1 und 2) in der Umgebung des Auges registriert. Wenn man das Bestandpotential mit E bezeichnet und für die Ableitungskonstanten, die durch fixe räumliche Beziehungen zwischen jedem der beiden Ableitpunkte (1 und 2) und dem Bulbus (Position A) gegeben sind, die Bezeichnung a_1 und a_2 einführt, während allfällig überlagerte Gleichspannungen anderen Ursprunges (Elektrodenpolarisation) durch

die Faktoren E_1' und E_2' ausgedrückt werden sollen, so ergibt sich zwischen den beiden Punkten 1 und 2 eine Potentialdifferenz von

$$e_A = (a_1 E - E_1') - (a_2 E - E_2')$$

Für die Stellung B des Bulbus müssen die Ableitkonstanten a_1 und a_2 durch b_1 und b_2 ersetzt werden, während die Faktoren E_1' und E_2' zumindest für die kurze Zeit, die für die Blickbewegung $A \rightarrow B$ beansprucht wird, als konstant angenommen werden können. Letzteres gilt auch für den Übergangs- bzw. Hautwiderstand an den Elektroden, dessen Einfluß sich übrigens bei Verwendung von Verstärkern mit hohem Eingangswiderstand auf etwaige Polarisationsspannungen (E_1', E_2') beschränkt. Die bei Stellung B des Bulbus zwischen den Ableitpunkten 1 und 2 bestehende Potentialdifferenz beträgt somit

$$e_B = (b_1 E - E_1') - (b_2 E - E_2').$$

Die während der Blickbewegung $A \rightarrow B$ registrierte Potentialverschiebung ε ergibt sich aus

$$\varepsilon = e_A - e_B = E(a_1 - a_2 - b_1 + b_2).$$

Werden die Faktoren a_1, a_2, b_1 und b_2 konstant gehalten (fixierte Elektrodenposition, exakt reproduzierbare Augenbewegung) und die Potentialverschiebung ε bei Naheinstellung (ε_N) und Ferneinstellung (ε_F) des Auges registriert, so gilt:

$$\varepsilon_N / \varepsilon_F = E_N / E_F$$

(E_N = Bestandpotential bei Naheinstellung, E_F = bei Ferneinstellung). Daraus folgt, daß eine allfällige akkommodationsbedingte Änderung der Potentialverschiebung ε einer direkt proportionalen Änderung des Bestandpotentials E entspricht.

Zweck dieser ausführlichen Ableitung war es zu zeigen, daß die für die Elektro-Okulographie entscheidend wichtige Kenntnis der mathematischen Beziehung zwischen Augenstellung und abgeleitetem Potential für die vorliegende Fragestellung belanglos ist.

Apparatur. Um nach Möglichkeit ausschließlich das Bestandpotential des zu untersuchenden rechten Auges zu erfassen, wurde entsprechend der von Monnier und Mitarbeiter (1951, 1954) angegebenen Elektrodentechnik unocular abgeleitet. Am unteren Orbitalrand des rechten Auges wurden auf der vorher mit Äther gereinigten Haut zwei Ag-AgCl-Elektroden mittels Kollodiumlösung nebeneinander aufgeklebt. Als Erdungselektrode diente eine chlorierte Silberplatte an der Unterseite eines Stirnbandes. Die Verstärkung erfolgte mit einer 4stufigen Gleichstromverstärkeranlage mit Differentialeingang (Tönnies). Die Registrierung wurde photographisch durchgeführt (Kathodenstrahlrohr; Optik Tessar 1:4,5, f = 165 mm; Photokymographion mit 120 mm breitem Papierfilm). Die Verwendung eines direktgekoppelten Verstärkers hat den Vorteil, daß die zu registrierenden Blickbewegungen beliebig rasch aufeinander folgen können, während bei den in der Elektro-Okulographie bisher ausschließlich verwendeten kondensatorgekoppelten Verstärkern nach jeder Blickbewegung die Rückkehr zur Basislinie (mindestens 3fache Dauer der Zeitkonstante) abgewartet werden muß, wenn Fehlmessungen vermieden werden sollen.

Vor dem mittels Beißbrett fixierten Kopf der Versuchsperson (Vp.) befand sich eine aus belegten und unbelegten Spiegeln bestehende optische Einrichtung, mit welcher in 6 m und in 20 cm Entfernung je zwei nebeneinander liegende Leuchtpunkte dargeboten wurden. Durch entsprechende Justierung konnte das nahe mit dem fernen Punktpaar für das rechte Auge der Vp. in Deckung gebracht werden. Der von den beiden Visierlinien eingeschlossene Winkel betrug 30°. Bei abwechselndem Einschalten des fernen und nahen Punktpaares war es möglich,

mit dem rechten Auge die gleiche horizontale Blickbewegung von 30° Exkursion bei Fern- und Naheinstellung des Auges durchzuführen, wobei die Differenz der aufzuwendenden Akkommodationsleistungen etwa 5 dptr. betrug.

Kontrollversuche. Da die Bewegungen des Gegenauges bei Fern- und Naheinstellung infolge asymmetrischer Konvergenz differierten, mußte durch Kontrollversuche ermittelt werden, inwieweit vom Gegenauge stammende Potentiale mit der verwendeten Ableitmethode erfaßt wurden. Bei 4 einäugigen Vpn. wurden die Elektroden auf der Seite der Enucleation angelegt und mit dem verbliebenen Auge annähernd die gleichen Bewegungen durchgeführt, wie sie unter den vorliegenden Versuchsbedingungen bei einer normalen Vp. als konjugierte Bewegungen des Gegenauges auftreten. In Übereinstimmung mit ähnlichen Untersuchungen von Francois und Mitarbeiter (1956) gelang es in keinem Falle, meßbare Potentialdifferenzen zu registrieren, gleichgültig ob das enucleierte Auge durch eine Prothese ersetzt wurde oder nicht. Allerdings haben diese Kontrollversuche insoferne nur bedingten Wert, als durch die Enucleation die Volumsleitung in der Orbita zweifellos verändert wird.

Besondere Beachtung erforderten die langsamen Änderungen des Bestandpotentials, die einer abrupten Änderung der retinalen Beleuchtung folgen. Auf die teilweise divergierenden Ergebnisse verschiedener Autoren hinsichtlich des „Adaptationseinflusses" auf das Bestandpotential kann hier nicht näher eingegangen werden. Unter den vorliegenden Versuchsbedingungen ergab sich ein ähnliches Verhalten, wie es von Francois und Mitarbeiter (1957) beschrieben wurde: Nach Ausschalten der Raumbeleuchtung (mittlere Leuchtdichte etwa 40 asb) erfolgte ein kontinuierlicher Abfall des Bestandpotentials, der nach 10 bis 12 min Dunkeladaptation in einen langsamen Wiederanstieg umschlug. Diesem Umstand wurde bei Aufstellung des Versuchsplans Rechnung getragen.

Versuchsplan. Die Untersuchung wurde bei drei geübten augengesunden Vpn. (Alter 22–33 Jahre) durchgeführt. In jedem Falle wurde nach Abschalten der Raumbeleuchtung 15 min dunkeladaptiert und hierauf alternierend je 24 Augenbewegungen bei Nah- und Ferneinstellung registriert (beginnend mit je 3 Blickbewegungen in beiden Richtungen bei Naheinstellung, gefolgt von je 2 doppelten Blickbewegungen abwechselnd bei Fern- und Naheinstellung und endend mit 3 doppelten Blickbewegungen bei Naheinstellung). Auf diese Weise konnten systematische Fehler durch adaptationsbedingte Änderungen des Bestandpotentials während der Messung (Dauer < 5 min) mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Während anschließend erneuter Helladaptation wurde eine 1%ige Homatropinlösung in den Bindehautsack des rechten Auges eingetropft und nach Eintritt der Akkommodationslähmung der Versuch unter sonst gleichen Bedingungen wiederholt.

Ergebnisse

Wie die in Abb. 1 dargestellten Originalaufnahmen zeigen, konnte dank der Verwendung eines Gleichstromverstärkers die bei Blickrichtungswechsel auftretende Potentialverschiebung mit hoher Genauigkeit gemessen werden, indem ohne Rücksicht auf einen sakkadierten Ablauf der Blickbewegungen sowie ungeachtet allfälliger Fusionsbewegungen nur die Höhe des endgültig erreichten Potentialniveaus festgestellt wurde. Die zwei bestimmten Augenstellungen entsprechende Potentialverschiebung ε zeichnete sich daher bei Mehrfachbestimmungen

durch hohe Konstanz aus (Variationskoeffizient je nach Vp. und Versuchsbedingung zwischen 2 und 5%). Die statistische Auswertung der Messungen lieferte die in Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnisse.

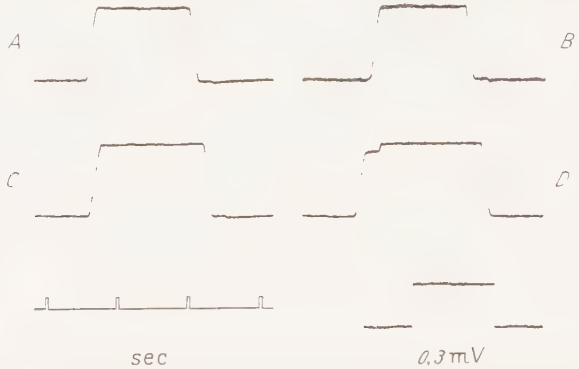


Abb. 1. Elektro-Oculogramme von identischen horizontalen Blickbewegungen des rechten Auges (Blickwinkel 30°) bei binocularer Ferneinstellung und Naheinstellung (asymmetrische Konvergenz). Objektdistanz: 6 m (*A*, *C*) bzw. 20 cm (*B*, *D*). Registrierung bei intakter Akkommodation (*A*, *B*) und nach Lähmung des rechten M. ciliaris (*C*, *D*)

Wechsel von Fern- auf Naheinstellung (6 m → 20 cm) verursachte bei zwei Vpn. eine geringe Zunahme (0,5% bzw. 1,6%) und bei einer Vp. eine geringe Abnahme (2,5%) der Potentialverschiebung ε. Trotz ihrer

Tabelle 1

Potentialverschiebung bei Blickbewegungen während Ferneinstellung (ε_F) bzw. Naheinstellung (ε_N), ausgedrückt in Mittelwert (μV) und Variationskoeffizient ($\pm$%) von je 24 Bestimmungen. Mit P ist die Wahrscheinlichkeit rein zufallsbedingter Unterschiede angegeben.

Vp.	Akkommodation	ε_F		ε_N		$\varepsilon_N/\varepsilon_F$	P	Differenz	P
		μV	%	μV	%				
1	intakt	367	2,4	369	3,2	1,005	$>0{,}05$	0,003	$>0{,}8$
	gelähmt	372	2,9	375	3,1	1,008	$>0{,}05$		
2	intakt	511	2,7	498	4,0	0,975	$<0{,}05$	0,006	$>0{,}7$
	gelähmt	523	4,1	507	5,5	0,969	$<0{,}05$		
3	intakt	428	2,0	435	2,6	1,016	$<0{,}05$	0,003	$>0{,}7$
	gelähmt	427	2,0	435	2,8	1,019	$=0{,}01$		

Geringfügigkeit waren diese durch den Quatienten $\varepsilon_N/\varepsilon_F$ ausgedrückten Änderungen in den beiden letztgenannten Fällen statistisch schwach gesichert. Die Akkommodation kam als Ursache dieser Änderungen nicht in Frage, da letztere auch nach Lähmung des Akkommodationsmuskels in gleicher Richtung und gleichem Ausmaß nachweisbar waren.

Ob für ihre Entstehung überlagerte Potentiale des Gegenauges (s. Kontrollversuche!) oder systematische Fixationsfehler verantwortlich gemacht werden müssen, ist für die vorliegende Fragestellung ohne Belang. Entscheidend ist vielmehr die Feststellung, daß der für die einzelne Vp. charakteristische Quotient $\varepsilon_N/\varepsilon_F$ auch nach Akkommodationslähmung in praktisch identischer Größe reproduziert werden konnte. Nach den Ergebnissen besteht somit nicht der geringste Anlaß, einen Einfluß des Akkommodationszustandes auf das Bestandpotential des Auges anzunehmen.

Diskussion

Aus sämtlichen neueren Untersuchungen über das Bestandpotential des Auges hat sich übereinstimmend ergeben, daß diese bioelektrische Erscheinung zumindest teilweise in der Retina ihren Ursprung besitzt. Dagegen sind hinsichtlich einer genaueren strukturellen Zuordnung dieser retinalen Komponente die Meinungen noch geteilt. Ottoson und Svaetichin (1952) haben aus Versuchen mit schichtweiser Mikroelektrodenableitung von der isolierten Froschretina geschlossen, daß das Bestandpotential von den Receptorzellen erzeugt wird, indem zwischen basalem und freiem Ende der Stäbchenaußenglieder eine Potentialdifferenz von etwa 6—10 mV aufrechterhalten wird. Die mit ähnlicher Methodik gewonnenen Ergebnisse von Brindley (1956b) sprechen zwar für eine mehr komplexe Natur des retinalen Bestandpotentials (Summe von Potentialsprüngen zwischen verschiedenen Schichten der Retina), wobei aber die größte Potentialdifferenz ebenfalls im Receptorniveau (Membrana limitans ext.) lokalisiert werden konnte. Auf Grund von Versuchen mit bestimmten toxischen Substanzen kam Noell (1953) zu der Schlußfolgerung, daß das normale Bestandpotential an die Integrität des Pigmentepithels gebunden und durch Stoffwechselvorgänge an der Grenze zwischen Chorioidea und Retina bedingt sei. Ein Teil der Versuche von Noell wurde neuerdings von Heck und Papst (1957) wiederholt und bestätigt. Darüber hinaus haben die letztgenannten Verfasser die von ihnen beobachtete deutliche Beeinflussung des Bestandpotentials durch Belichtung mit der Annahme zu erklären versucht, daß der für das Bestandpotential verantwortliche Elektrolytstoffwechsel des Pigmentepithels durch die Sinneszellen gesteuert werde.

Besteht somit schon hinsichtlich der Entstehung der retinalen Komponente des Bestandpotentials wenig Übereinstimmung, so gilt dies in noch höherem Maße für verschiedentlich postulierte extraretinale Komponenten, deren Existenz bisher weder eindeutig nachgewiesen noch widerlegt werden konnte. Die Hypothese von Lehmann und Meesmann (1924), wonach das Bestandpotential des Auges

ausschließlich durch ein Donnan-Potential zwischen Blut und Kammerwasser bedingt sei, ist zwar in dieser Fassung kaum haltbar, doch haben Nachuntersuchungen die Möglichkeit einer Beteiligung dieses Effektes am resultierenden Bestandpotential offen gelassen (Müller-Limmroth und Lemaitre 1953). Neue Deutungsmöglichkeiten und damit mittelbaren Anlaß zu der vorliegenden Untersuchung bot das erst seit kurzem bekannte Bestandpotential der Linse. Brindley (1956a) konnte bei Frosch- und Kaninchenlinsen feststellen, daß sich ihr Inneres gegenüber der Umgebung (Glaskörper, Kammerwasser) negativ verhält, wobei die Potentialdifferenz etwa 70 mV beträgt. Die Erscheinung ist durch Ionenkonzentrationsdifferenzen an einer Membran bedingt, deren Permeabilitätskonstanten für Na und K sich wie 1:30 verhalten, wobei aktive energieverbrauchende Prozesse für die Erhaltung eines Gleichgewichtszustandes sorgen. Brindley läßt die Frage offen, ob es sich bei der erwähnten Membran um die Linsenkapsel oder die Zellmembranen der Linsenfasern handelt und verweist ausdrücklich auf die Möglichkeit, daß ein Teil des Bestandpotentials des Auges durch Differenzen des Bestandpotentials von Vorder- und Hinterfläche der Linse bedingt sein könnte. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen widerlegen zwar nicht diese Annahme, zeigen aber, daß die einer Brechkraftzunahme von etwa 5 dptr. entsprechenden Formänderungen der Linse das Bestandpotential des menschlichen Auges in keiner Weise beeinflussen. Dieser Befund ist für die Interpretation des von Schubert (1954, 1955) beschriebenen Akkommodationspotentials des menschlichen Auges von besonderer Bedeutung. Es handelt sich dabei um eine Potentialänderung bei Nah- und Ferneinstellung des Auges, die durch Lähmung des Akkommodationsmuskels ausgelöscht wird. Da dieses Potential nur bei skleraler, nicht aber bei cornealer Ableitung nachzuweisen war und auch bei einer presbyopen Vp. registriert werden konnte, nahm Schubert an, daß es sich nicht um eine Änderung des Bestandpotentials durch Gestalteffekte der Linse handeln könne. Diese Schlußfolgerung wird durch die vorliegenden Ergebnisse neuerdings bestätigt. Das unter gleichen Versuchsbedingungen mit der von Schubert (1955) angegebenen Methodik registrierte Akkommodationspotential lag bei den drei Vpn. zwischen 0,3 und 0,6 mV (Abb. 2). Wenn die absolute Höhe des menschlichen Bestandpotentials in Analogie zum Tierauge mit etwa 6—10 mV angenommen wird, so müßte eine Ände-

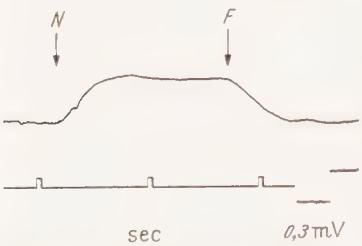


Abb. 2. Akkommodationspotentiale bei Naheinstellung (*N*) und Ferneinstellung (*F*). Sklerale Ableitung (Elektrode in Haftschalenring). Objektdistanz: 20 cm und 6 m

rung von mindestens 5—10% auftreten, um das fragliche Akkommodationspotential zu erzeugen. Wie aber die vorliegende Untersuchung gezeigt hat, wird das Bestandpotential durch die Akkommodation nicht verändert, wodurch die Interpretation der Akkommodationspotentiale als Aktionspotentiale des M. ciliaris (SCHUBERT 1954, 1955) eine weitere Sicherung erfährt.

Zusammenfassung

Bei drei normalen Versuchspersonen wurde der Einfluß des Akkommodationszustandes auf das Bestandpotential des Auges untersucht. Zu diesem Zweck wurden Elektro-Oculogramme identischer Blickbewegungen des rechten Auges bei binocularer Fern- und Naheinstellung (Objektdistanz 6 m bzw. 20 cm) registriert, wobei der Versuch sowohl bei intakter als auch bei gelähmter Akkommodation des rechten Auges durchgeführt wurde. Die Ergebnisse zeigen, daß das Bestandpotential vom Akkommodationszustand unabhängig ist, wodurch die Interpretation der unter gleichen Versuchsbedingungen skleral ableitbaren Akkommodationspotentiale als Aktionspotentiale des M. ciliaris (SCHUBERT) gesichert wird.

Literatur

BRINDLEY, G. S.: Brit. J. Ophthalm. **40**, 385 (1956a). — J. of Physiol. **134**, 339 (1956b). — DU BOIS REYMOND, E.: Untersuchungen über thierische Elektricität, Bd. II, S. 256. Berlin: G. Reimer 1849. — FENN, W. O., R. GALAMBOS, A. B. OTIS and H. RAHN: J. Appl. Physiol. **1**, 710 (1949). — FRANCESCHETTI, A., M. MONNIER u. P. DIETERLE: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **10**, 124 (1954). — FRANCOIS, J., G. VERRIEST and A. DE ROUCK: Brit. J. Ophthalm. **40**, 108 (1956). — Bibl. Ophthalm. **48**, 87 (1957). — HECK, J., u. W. PAPST: Bibl. Ophthalm. **48**, 96 (1957). — LEHMANN, G., u. A. MEESMANN: Pflügers Arch. **205**. 210 (1924). — MONNIER, M., u. H. J. HUFSCHMIDT: Helvet. physiol. Acta **9**, 348 (1951). — MÜLLER-LIMMROTH, H. W., u. M. LEMAITRE: Z. Biol. **105**, 348 (1953). — NOELL, W. K.: USAF School of Aviation Med., Randolph Field, Texas, Proj. No 21—1201—0004 Rep. No 1, 1953. — OTTOSON, D., and G. SVAETICHIN: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **17**, 165 (1952). — SCHUBERT, G.: Naturwiss. **41**, 384 (1954). — Graefes Arch. **157**, 116 (1955).

Prof. Dr. G. SCHUBERT, Physiologisches Institut der Universität Wien IX (Österr.), Schwarzspanierstr. 17

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 52—59 (1957)

Aus der Universitäts-Augenklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Sautter)

Der Erholungsverlauf des Elektroretinogramms nach intraocularer Ischämie und seine Beeinflussung durch Hypoglykämie

Von

W. Papst und J. Heck

Mit 6 Textabbildungen

Das Verhalten der Netzhaut nach vorübergehender Unterbrechung der Blutzufuhr war bereits Anlaß zu mehreren Untersuchungen, die sich nach der Art der gewählten Methode in 3 Gruppen unterteilen lassen. Sie führen alle zu der Bestimmung der sog. *Wiederbelebungszeit*. Diese ist die längste Ischämiedauer, nach der eine völlige Erholung der Funktion eben noch möglich ist.

1. Bei der menschlichen Netzhaut beobachtete Wegner (1928) noch nach einer Druckischämie von 22 min eine völlige Restitution der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes. Eine bleibende Funktionsschädigung ergab sich erst nach einer Blutunterbrechung von 45 min.

2. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Guist (1926), der histologisch die Rattenretina nach einer zeitlich begrenzten Unterbindung der Zentralarterie und der Ciliargefäße untersuchte. Er fand nach einer Ischämie von 30 min zuerst eine Schädigung der Ganglienzellen und 7—10 Tage später Veränderungen in den Sinneszellen und in der inneren Körnerschicht. Um diese Zellnekrosen histologisch nachweisen zu können, bedarf es somit einer mehrtätigen Wiederdurchblutung. Diese Methode gibt also keine Auskunft über den Verlauf des Funktionsausfalles.

3. Dagegen ermöglichen elektroretinographische Untersuchungen eine ständige und direkte Kontrolle der Netzhaut. Durch das Elektroretinogramm (ERG) werden jedoch nicht alle Netzhautschichten gleichmäßig erfaßt, und so bleibt z. B. die Funktion des 3. Neurons unberücksichtigt, falls man nicht gleichzeitig das EEG ableitet (Popp 1955, Papst 1955). Popp konnte so nachweisen, daß die Kaninchenretina eine totale Blutunterbrechung von 60 bis zu 75 min überleben kann und erst nach einer Ischämie von 90 min eine befristete Erholung mit anschließendem langsamen Erlöschen der Retinapotentiale eintritt.

Da die Netzhaut aus dem Zwischenhirn gebildet und als ein Teil des Gehirnes aufgefaßt wird, sollte man eine gewisse Gleichheit im Stoffwechsel beider Organe vermuten. Die Wiederbelebungszeit der Hirnrinde z. B. ist jedoch bedeutend kleiner und beträgt nach den

Untersuchungen von Opitz (1950/51) nur 3 min. Auch die Wiederbelebungszeiten des Hirnstammes, des Mittelhirnes und der Medulla oblongata sind sehr kurz (zwischen 5 und 10 min) und unterscheiden sich noch erheblich von der der Netzhaut (Weinberger, Gibbon und Gibbon 1940).

Im Gegensatz zum Gehirn besitzt die Retina einen großen Glykogenvorrat, auf den man ihre Resistenz gegen Ischämie zurückführen kann. Sie muß während dieser Zeit ihren Stoffwechsel durch anaerobe Glykolyse decken. Ihr Glykogenlager läßt sich, wie Fantana (1935), Müller (1926) und Papst (1955) zeigten, durch Insulin- und Glucosegaben beeinflussen und kann nach Papst weitgehend abgebaut werden.

Unsere Untersuchungen sollen die Frage klären, ob nach dem Abbau dieser Glykogenreserve der Netzhaut ihre Wiederbelebungszeit den übrigen nervösen Zentren entspricht; mit anderen Worten: ob die Glykogenreserve der Retina für ihre große Wiederbelebungszeit verantwortlich zu machen ist. Daraus würden sich für die Therapie von Stoffwechselerkrankungen Folgerungen ziehen lassen.

Methode

Die Versuche wurden an Kaninchen verschiedener Rasse von 2,5 bis 3,5 kg durchgeführt. Nach retrobulbärer Novocaininjektion (1 cm^3, 2%) und einer Urethannarkose (6—7 cm^3 je Kilogramm einer 25%igen Lösung), legten wir eine Kanüle mit seitlicher Öffnung in die Vorderkammer. Das Kammerwasser wurde durch die Kanüle abgelassen und Luft eingeblasen. Unter ständiger Manometerkontrolle hielten wir den intraocularen Druck während der Ischämie auf 200 mm Hg, wordurch eine völlige Unterbrechung der Blutzirkulation der Netzhaut- und Aderhautgefäße gewährleistet war. Die Pupille wurde durch 1%iges Atropin maximal weit gehalten.

Zur Erzeugung der Hypoglykämie gaben wir, nachdem das Tier 24 Std gehungert hatte, 4 E Alt-Insulin (Bayer) je Kilogramm Gewicht. Nach etwa 2 Std begannen daraufhin die ersten Zeichen der Hypoglykämie und unter dem ersten hypoglykämischen Krampf wurde die intraoculare Druckischämie gesetzt. Anschließend injizierten wir 20—40 cm^3 Traubenzuckerlösung (20%ig), um dem Tier das Leben zu erhalten. Man darf wohl annehmen, daß infolge der vollkommenen Blutunterbrechung unter der Ischämie nachträglich keine Glucose mehr zur Retina gelangte.

Das ERG leiteten wir vom Hornhautzentrum durch Wollfaden-Ringer-Silberchlorid-Elektroden ab. Als indifferente Elektrode diente ein Lidhalter. Die Potentiale wurden durch einen CW-gekoppelten Differential-Vorverstärker einem Doppelkathodenstrahloszillographen zugeleitet, auf dessen 2. Strahl der Lichtreiz über eine Photozelle registriert wurde. Als Lichtreizgerät diente ein Leitz-Projektor (220 V/250 Watt) mit eingebautem Photoverschluß und Flimmerscheibe. Die Lichtmessung geschah durch einen photoelektrischen Luxmeter (Gossen) in Höhe des Kaninchenauges. Allgemein wurden Einzelreize von 1 sec Dauer gesetzt. Die Intensität betrug mit wenigen Ausnahmen 500 Lux und konnte durch Neutralfilter von 1—1000 Lux geändert werden.

Das ERG wurde nach Beendigung der Ischämie zunächst alle Minuten, später in größeren Zeitabständen bei einer konstanten Raumbeleuchtung registriert. Bei den meisten Tieren fand eine Kontrolle bis zu 2 Monaten statt.

Ergebnisse

Eine unter normalem Blutzucker gesetzte intraoculare Ischämie führte schon nach 5—10 sec zu einer Abnahme der Flimmerpotentiale. Nach 2—3 min war das ERG ganz ausgelöscht (Abb. 1). Diese *Lähmungszeit* wird durch eine Hypoglykämie auf 30 sec verkürzt.

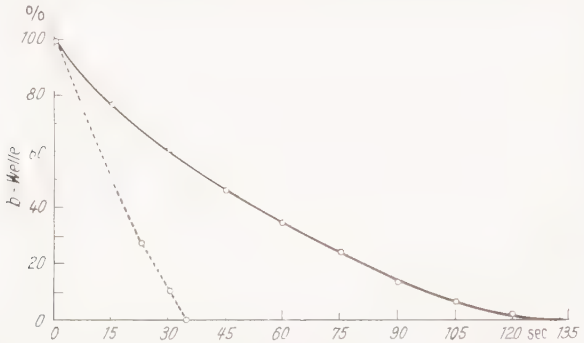


Abb. 1. Verhalten der b-Welle beim Kaninchen nach einer Ischämie durch intraoculare Druckerhöhung. Ausgezogene Kurve = normales Tier; gestrichelte Kurve = hypoglykämisches Tier; Abszisse: Zeit in Sekunden (nach dem Beginn der Ischämie); Ordinate: Höhe der b-Welle in Prozent des Ausgangswertes

Die *Erholungszeit* des ERG nach der Wiederherstellung der Blutzirkulation ist von der Ischämiedauer und vom Glykogengehalt der Netzhaut abhängig. Im folgenden sind die Befunde nach der Dauer der Ischämie eingeteilt:

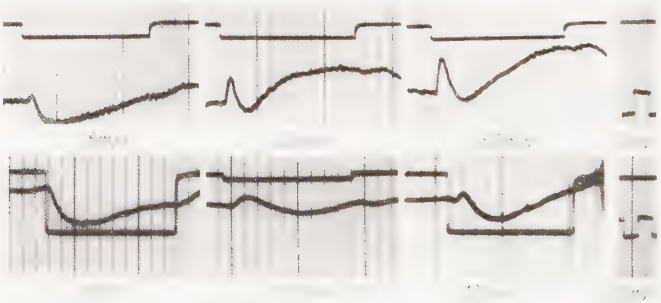


Abb. 2. ERG vom Kaninchen während der Erholung nach einer Ischämie von 30 min bei normalem Blutzuckerspiegel (obere Abbildung) und in der Hypoglykämie (untere Abbildung). Zeit vom Ende der Ischämie bis zur Registrierung steht unter jeder Aufnahme. Zeitmarke: 0,02 sec, Eichmarke rechts. Lichtintensität 500 Lux

1. Erholung nach einer Ischämie von 30 min. Wird eine intraoculare Ischämie von 30 min unter normalem Blutzuckerspiegel gesetzt, so treten schon 4 min nach der Beendigung der Ischämie die Retinapotentiale wieder auf und erreichen nach durchschnittlich 4 Std normale

Form und Amplitude. Eine gleichlange Ischämie in der *Hypoglykämie* eingeleitet, *verzögert die Erholung* ganz beträchtlich. Die erste b-Welle wird erst nach etwa 45 min sichtbar, und das ERG ist am 11. Tag wieder normal. Die Abb. 3 gibt den Verlauf der b-Welle graphisch wieder.

Aus der Abb. 2 kann man ferner sehen, daß die von GRANIT (1933) beschriebenen Teilkomponenten des ERG eine verschieden schnelle Restitution zeigen. Dabei beobachteten wir, abgesehen von der Wiedererholung der b-Welle in den beiden Versuchsreihen mit normalem Blutzuckerspiegel und in Hypoglykämie, keinen grundsätzlichen Unterschied im Wiederauftreten der Teilkomponenten. So ist zunächst ein fast reines negatives Potential zu erkennen, welches bald von einer b-Welle überlagert wird. Die b-Welle selber tritt aber in den Versuchen mit normalem Blutzuckerspiegel erheblich früher auf, wie wir oben bereits sagten. Das negative Potential bleibt nach Wiederauftreten der b-Welle noch längere Zeit sichtbar, um dann schließlich von einer c-Welle abgelöst zu werden. Interessant ist ferner, daß die b-Welle kurz nach ihrem ersten Auftreten durch schwache Dauerbelichtung unterdrückt wird, so daß das negative Potential noch längere Zeit alleine beobachtet werden kann. Einzelheiten hierüber sind in einem besonderen Abschnitt besprochen.

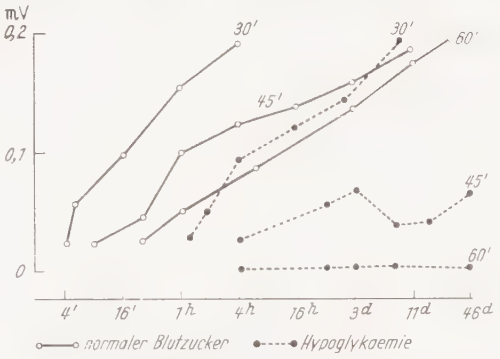


Abb. 3. Verhalten der b-Welle nach der Ischämie. Abszisse: Zeit in geometrisch wachsenden Abständen nach Ischämieende (Minuten, Stunden und Tage). Ordinate: b-Wellenamplitude in Millivolt. Ausgezogene Kurven normale Tiere, Punktierte Kurven hypoglykämische Tiere. Dauer der Ischämie steht an jeder Kurve in Minuten

2. Erholung nach einer Ischämie von 45 min. Mit zunehmender Ischämiedauer wird die Restitution des ERG verzögert und in den Hypoglykämieversuchen unvollständig. Bei normalem Blutzuckerspiegel ist das ERG um den 11. Tag wieder vollständig, nach einer Hypoglykämie dagegen erreicht die b-Welle nach 46 Tagen nur etwa 30% ihres Ausgangswertes (Abb. 3).

Auch diese Versuchsreihe zeigt (Abb. 4), daß die einzelnen ERG-Komponenten verschieden resistent sind. Das *negative Potential*, welches zuerst nach der Ischämie sichtbar wird und zunächst an Amplitude erheblich zunimmt, erweist sich in den Versuchen mit normalem Blutzuckerspiegel und in der Hypoglykämie als *unabhängig vom Blutzucker*. Es wird lediglich in den „normalen" Versuchen früher von der

b-Welle überlagert. Die *b-Welle selber* ist dagegen in hohem Maße vom *Blutzuckerspiegel abhängig.*

3. Erholung nach einer Ischämie von 60 min. Hier wird das unterschiedliche Verhalten des ERG bei normalem Blutzuckerspiegel und in der Hypoglykämie noch deutlicher (Abb. 3). Letztere führt zu keinem

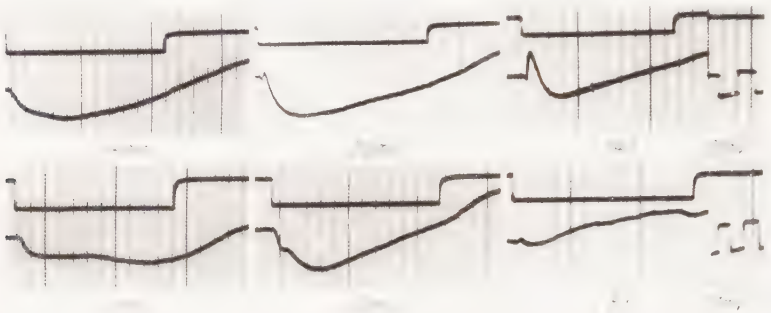


Abb. 4. Erholung des ERG vom Kaninchen nach 45 min Ischämie. Darstellung wie in Abb. 2. Obere Abbildung Ischämie bei normalem Blutzuckerspiegel. Untere Abbildung Ischämie in der Hypoglykämie

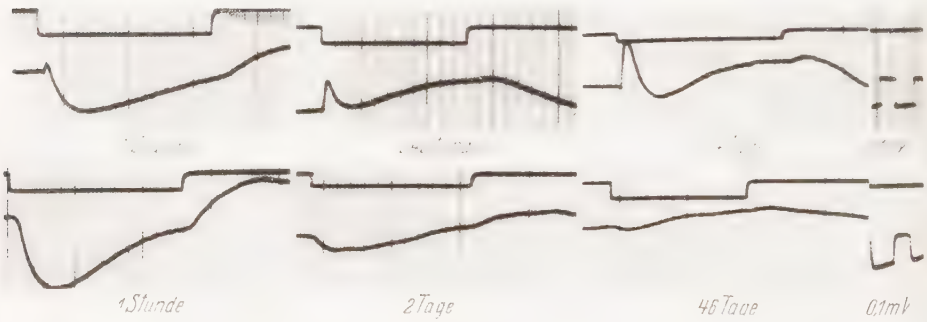


Abb. 5. ERG vom Kaninchen nach einer Ischämie von 60 min. Darstellung wie in Abbildung 2 und 4

Zeitpunkt der Untersuchung zu einem b-Potential, während bei normalem Blutzuckerspiegel das ERG nach 30—40 Tagen praktisch wieder normal ist.

Die hypoglykämischen Tiere zeigen zwar schon nach 2—4 min ein deutliches negatives Potential, welches bis zu 1 Std nach der Ischämie seine größte Amplitude erreicht, dann aber im Verlaufe der nächsten Tage langsam und fast ganz erlöscht. Um den 46. Tag ist neben einer kleinen initialen negativen Schwankung wieder eine c-Welle zu sehen (Abb. 5). Demnach ist die c-Welle beim Kaninchen der widerstandsfähigste Teil des ERG.

Auch hier ergibt ein Vergleich des ERG beider Versuchsreihen, daß das negative Potential nicht vom Blutzucker beeinflußt wird. Das

scheinbar schnellere Erlöschen der Negativität in den Versuchen mit normalem Blutzuckerspiegel ist lediglich durch die Überlagerung der b-Welle bedingt, die ja in der Hypoglykämie bei einer Ischämie von 60 min nicht mehr wiederkehrt.

4. Erholung nach einer Ischämie von 75 und 105 min. In der Hypoglykämie ist nach einer Ischämie von etwa 75 min zu keinem Zeitpunkt ein Potential nachweisbar. Bei den Tieren mit normalem Blutzuckerspiegel ist für dieses Fehlen aller Potentiale eine etwas längere Ischämie notwendig, deren oberste Grenze bei 105 min liegt.

5. Das negative Potential und die Latenzzeiten des ERG unter der Ischämie. Da es für die Deutung der Versuche wichtig ist zu wissen,

Abb. 6. Verhalten des negativen Potentials. Aufnahme von einem Tier, dessen intraoculare Drucksteigerung in der Hypoglykämie erfolgte; die Ischämie betrug 45 min. Registriert wurde 10 min nach Beendigung der Ischämie. Zeitmarke 0,02 sec, Zeitkonstante 1,0 sec, Eichmarke rechts, Lichtintensität 500 Lux

welche Eigenschaften das negative Potential besitzt, haben wir es einer näheren Analyse unterzogen.

Wie die Abb. 6 zeigt, ist es von der Dunkeladaptation abhängig, denn es nimmt mit der Abnahme der Flimmerfrequenz, d. h. mit der Verlängerung der Dunkelpause zu. Infolge seiner großen Latenz und der langsamen Anstiegsgeschwindigkeit der Amplitude ist seine maximal gemessene Flimmerfusionsfrequenz bei 500 Lux nur 14/sec. Es bleibt unter der Belichtung bestehen, um bei „off" langsam zur isoelektrischen Linie zurückzukehren. Daß dieses negative Potential nicht merklich durch den Blutzuckerspiegel beeinflußt wurde, betonten wir bereits.

Die b-Welle (unter normalen Bedingungen bei 500 Lux) besitzt eine Latenz von etwa 25 msec. Durch die Ischämie wird diese bis zu 50 msec verlängert und erfährt mit der Restitution eine Normalisierung. In der Hypoglykämie dagegen wurden regelmäßig Latenzzeiten von 60 bis 70 msec gemessen und unabhängig von der Dauer der Ischämie. Falls eine Erholung des ERG auftrat, wurde auch die Latenz wieder normal.

Die Latenz des negativen Potentials war lediglich von der Ischämiedauer abhängig und erreichte Werte von 80 msec.

Besprechung der Ergebnisse

Wie die Versuche eindeutig zeigen, wird die b-Welle durch eine Hypoglykämie beeinflußt und ihre Wiederbelebungszeit von etwa

60 min auf 30 min reduziert. Wir erkennen daraus, daß die Prozesse, die für die Bildung der b-Welle verantwortlich sind, ihre Energie zum Teil durch anaerobe Glykolyse gewinnen (s. auch Papst 1955). Zum gleichen Ergebnis kam Noell (1951) durch Gaben von Monojodessigsäure. Er machte dabei die Feststellung, daß gerade die gegen Monojodessigsäure empfindlichsten ERG-Komponenten gegen eine Asphyxie sehr resistent waren.

Wenn nach den Erkenntnissen der Elektrophysiologie die b-Welle vermutlich in den Bipolaren entsteht und der Generator für die Opticusimpulse ist (Granit, Zusammenfassung 1955), so setzt die Erregung der Bipolaren zunächst eine normale Funktion der Sinneszellen voraus. Wir können darum durch unsere Versuche nicht entscheiden, wo der Angriffspunkt für eine Herabsetzung der b-Welle in der Hypoglykämie liegt: in den Bipolaren oder in den Sinneszellen. Wohl aber läßt sich die Wiederbelebungszeit der Bipolaren aus dem Überleben der b-Welle bestimmen, da die Sinneszellen eine größere Resistenz gegenüber der Ischämie und Hypoglykämie besitzen. Letzteres geht nämlich aus dem Verhalten des negativen Potentials und der c-Welle hervor, die nach Noell (1952) der Ausdruck für einen Ionenstoffwechsel durch das Pigmentepithel darstellen, der durch die Sinneszellen ausgelöst wird.

Wir kommen demnach zu dem Ergebnis, daß die Wiederbelebungszeit der Bipolaren trotz Hypoglykämie 30 min, die der Sinneszellen etwa 60 min beträgt. Ihre große Resistenz ist also nur zum Teil durch die Glykogenreserve der Retina bedingt. Ebenso ist ihre Fähigkeit der anaeroben Glykolyse nur *ein* Unterscheidungsmerkmal vom Gehirn, welches nach Opitz und Schneider (1950) nicht anaerob leben kann. Darüber hinaus müssen wir annehmen, daß die Retina im Gegensatz zum Gehirn einen sehr geringen Basisstoffwechsel besitzt, der es ihr ermöglicht, ohne Energiezufuhr (Ischämie) und ohne große Reserven (Hypoglykämie) lange zu überleben.

Die Untersuchungen von Warburg (1924) und Meesmann (1930) ergaben zwar, daß die Netzhaut einen sehr hohen Sauerstoffverbrauch besitzt, der sich jedoch nach Meesmann (1932) in der Dunkelheit vermindert. Eigene Versuche zeigten (Heck und Papst 1956), daß das Ruhepotential als Ausdruck eines (Ionen-)Stoffwechsels während der Dunkeladaptation um 80% abnimmt. Die Retina hat also während der Belichtung einen großen Energieumsatz, in der Ruhe aber einen geringen Grundumsatz, woraus auch zu entnehmen ist, daß der Basisstoffwechsel klein ist. Hierfür ließen sich weitere Hinweise aus Stoffwechseluntersuchungen anführen. Aber auch histologische Befunde der letzten Zeit belegen dies. So beschrieben Rohen und Mrodzinsky (1955) nach relativ kurzer Belichtung eine ganz beachtliche Kernvergrößerung fast aller Retinaschichten.

Unsere Untersuchungen lassen leider keine Aufschlüsse über das Verhalten der Opticusganglienzellen und ihrer Neurone zu, da diese sich an der Bildung des ERG nicht beteiligen (Granit und Helme 1939).

Die Ergebnisse von Wegner (1928) lassen aber erkennen, daß auch ihre Resistenz ganz beträchtlich ist und die des Gehirns weit übertrifft. Nach Noell (1952) sind die Nervenfasern des N. opticus der empfindlichste Teil der Netzhaut, der bei einer Ischämie zuerst seine Funktion einstellt, so daß es durch Druck auf das Auge schon innerhalb weniger Sekunden zur Blindheit kommt, obwohl sich das ERG noch längere Zeit nachweisen läßt.

Wir kommen also zusammenfassend zu dem Schluß, daß die große Wiederbelebungszeit der Retina in erster Linie durch ihren geringen Basisstoffwechsel, darüber hinaus aber auch durch ihre Glykogenreserve und die Fähigkeit der anaeroben Glykolyse bedingt ist. Sie unterscheidet sich somit wesentlich vom Stoffwechsel und vom Verhalten des Gehirns. Für die Therapie von akuten Durchblutungsstörungen der Netzhaut erscheint es darum wichtig, daß die Wiederbelebungszeit, da sie durch eine Hypoglykämie verkürzt wird, vermutlich auch durch eine Zufuhr von Glucose verlängert werden kann.

Zusammenfassung

Es wurde beim Kaninchen die Wiederbelebungszeit der Retina nach einer intraocularen Druckerhöhung bei normalem Blutzuckerspiegel und nach Einleitung der Ischämie im hypoglykämischen Schock bestimmt. Es konnte gezeigt werden, daß eine Hypoglykämie die Wiederbelebungszeit der b-Welle von etwa 60—70 min auf 30 min verkürzt, während im Verhalten der übrigen ERG-Komponenten keine Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel bestand. Die Ergebnisse werden besprochen, und es wird vermutet, daß die große Resistenz der Retina gegen eine Ischämie neben ihrer Fähigkeit der anaeroben Glykolyse auf ihrem geringen Basisstoffwechsel beruht.

Literatur

Fantana, G.: Atti Congr. Soc. ital. **32**, 523 (1953). — Granit, R.: Receptors and sensory perception. New Haven 1955. — Granit, R., and T. Helme: J. of Neurophysiol. **2**, 556 (1939). — Guist, G.: Z. Augenheilk. **1926**. Beih. 1. — Heck, J., u. W. Papst: Bibl. ophthalm. **48**, 96 (1957). — Meesmann, A.: Heidelbg. Ber. **1930**, 268; **1932**, 99. — Graefes Arch. **152**, 16 (1954). — Müller, C.: Z. Anat. **81**, 220 (1926). — Noell, W. K.: J. Cellul. a. Comp. Physiol. **37**, 283 (1951); **40**, 25 (1952). — Amer. J. Physiol. **170**, 217 (1952). USAF school of Aviation Medicine, Rendolph Field, Texas 1953. — Opitz, E.: Verh. dtsch. path. Ges. **1950**. — Opitz, E., u. U. K. Lorenzen: Pflügers Arch. **253**, 412 (1951). — Opitz, E., u. M. Schneider: Erg. Physiol. **46**, 145 (1950). — Papst, W.: Graefes Arch. **157**, 122 (1955). — Papst, W., u. J. Heck: Bibl. ophthalm. **48**, 196 (1957). — Popp, C.: Heidelbg. Ber. **1953**, 160. — Graefes Arch. **156**, 395 (1955). — Rohen, J., u. G. Mrodzinsky: In Bücherei des Augenarztes im Heft über Zwischenhirn und Auge von 1955. — Ruedemann, A. D., and K. W. Noell: A. M. A. Arch. of Ophthalm. **56**, 100 (1956). Warburg, O., K. Posener and E. Negelein: Biochemic. J. **152**, 309 (1924). — Wegner, W.: Arch. Augenheilk. **98**, 514 (1928). — Weinberger, L. M., M. H. Gibbon and J. H. Gibbon: Arch. of Neur. **43**, 615 (1940).

Dr. W. Papst, Universitäts-Augenklinik, Hamburg-Eppendorf, Martinistr.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 60—65 (1957)

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)

Foveale Helligkeitsschwelle und Simultankontrast

Von

G. Schubert

Mit 2 Textabbildungen

Einleitung

Die Phänomene des physiologischen Simultan- und Sukzessivkontrastes sind seit alter Zeit allgemein bekannt (Literatur s. Tschermak-Seysenegg). Man hat auch bereits versucht, die Auswirkungen des Simultankontrastes messend zu erfassen (Hess und Pretori). Die angewandte Methode bestand darin, einem kontrastiv verdunkelten Infeld so lange Licht zuzumischen, bis der Kontrasteffekt gelöscht wurde. Diese Methode ergibt jedoch nur Relativwerte, d. h. die Kontrastwirkung kann nur bezogen werden auf verschiedene Helligkeiten eines kontrasterleidenden Feldes. Brauchbare Werte für den Kontrasteffekt ergeben sich nur durch Bestimmung von Schwellenverschiebungen (Methode unten). Eine derartige Meßreihe ist auch in lichttechnischer Hinsicht von Bedeutung, da der Simultankontrast unter Umständen weitgehend den sogenannten physikalischen Kontrast beeinflussen kann, wobei man unter letzterem lediglich sprunghafte Differenzen der Beleuchtungsstärke versteht. In der vorliegenden Untersuchung, welche nur den physiologischen Simultankontrast betrifft, wurde als kontrasterleidendes Feld ein solches rein fovealer Abbildung gewählt, einerseits weil die Fovea beim Menschen die führende Netzhautregion ist und andererseits dieselbe hinsichtlich Receptoranlage eine einheitliche Gliederung aufweist. Die Umfeldhelligkeiten wurden in weiten Grenzen variiert, wobei bis in das Gebiet rein skotopischer Intensitäten gegangen wurde.

Methodik

Zunächst wurden in einer Reihe von Vorversuchen die günstigsten Versuchsbedingungen ermittelt. Die für die Reihenversuche mit nachfolgender statistischer Auswertung verwendete Anordnung sei im folgenden beschrieben:

Die Versuchsperson (Vp.) saß in einem komplett verdunkelten Raum, Kopf mittels Kinnstütze fixiert. In 3 m Entfernung vor der Vp. befand sich eine $1{,}70 \times 2{,}60$ m große Trennwand, auf welcher eine kreisrunde weiße Scheibe angebracht war („*Umfeld*", Durchmesser 20^0). Diese Scheibe konnte durch eine neben der Vp. befindliche, hinsichtlich Streulicht sorgfältig abgeschirmte Projektionsvorrichtung mit weißem Licht verschiedener Intensitäten beleuchtet werden. Um einen möglichst großen Intensitätsbereich zu gewährleisten, wurden drei Lichtquellen von stark verschiedener Intensität verwendet (Kohlenbogenlampe 8 Amp.,

Punktlichtlampe 2 Amp./55 V, Niedervolt-Glühlampe 15 W). Eine stufenweise Variation der Intensität wurde durch zwei Sätze von Neutralfiltern (50% bzw. 12,5% Durchlässigkeit) erzielt, wobei die den drei erwähnten Lichtquellen entsprechenden Intensitätsbereiche sich jeweils in zwei Intensitätsstufen überlappten. Auf diese Weise war es möglich, die Leuchtdichte des Umfeldes über einen Gesamtbereich von mehr als 6 Zehnerpotenzen (230 μasb bis 960 asb) in Intensitätsstufen von 1:2 zu variieren.

Im Zentrum des Umfeldes war eine kreisrunde Öffnung angebracht, welche dem eigentlichen Testfeld entsprach („*Infeld*", Durchmesser 30′). 14 cm hinter dieser Öffnung befand sich die Testplatte eines Engelking-Hartung-Adaptometers. Durch diese Zurückversetzung sowie durch leicht schrägen Einfall der Umfeldbeleuchtung (Einfallswinkel zur Blickrichtung der Vp. 16°) konnte eine unerwünschte Beleuchtung der Testplatte durch auffallendes Licht vollkommen ausgeschlossen werden. Die Leuchtdichte der Testplatte bzw. des Infeldes war daher ausschließlich vom durchfallenden Licht abhängig, das durch die Adaptometerlampe erzeugt und durch die Filtereinrichtungen des Adaptometers stufenlos variiert werden konnte. Als Adaptometerlampe wurde eine 60 W-Lampe verwendet, um ausreichend hohe Intensitäten erzielen zu können. Die photometrische Eichung der Um- und Infeldbeleuchtungen wurden mit einem photoelektrischen Photometer nach Lange (Multiflex-Galvanometer MGB 2, Photoelemente S 60 und S 145) durchgeführt und die tatsächliche Identität gleicher Um- und Infeldleuchtdichten durch subjektive Helligkeitsabgleichungen kontrolliert.

Um die Schwellenbestimmung zu erleichtern, war vor der Testplatte des Adaptometers eine rotierende Sektorenscheibe angebracht, die eine intermittierende Beleuchtung des Infeldes ermöglichte. Die Frequenz der Lichtreize betrug 2/sec, die Dauer des Einzelreizes 0,25 sec. Unmittelbar hinter der Infeldöffnung (d. h. vor der Sektorenscheibe) befand sich ein schräggestellter unbelegter Spiegel, durch welchen ein roter Fixpunkt von abstufbarer Helligkeit, der den Forderungen der Stigmatoskopie entsprach, so eingespiegelt wurde, daß er der Vp. im Zentrum des Infeldes erschien. Dadurch wurde gewährleistet, daß sich die Schwellenbestimmung unter allen Umständen auf den stäbchenfreien Bezirk der Fovea beschränkte.

Zur quantitativen Erfassung der kontrastiven Beeinflussung war es notwendig, Kontrollmessungen unter Ausschaltung des Kontrastfaktors durchzuführen. Zu diesem Zweck wurde der an das Infeld grenzende Teil des Umfeldes durch einen schwarzen Ring abgedeckt (innerer Durchmesser 30′, äußerer Durchmesser 3°). Das hierfür verwendete schwarze Samtpapier hatte unter den gegebenen Beleuchtungsbedingungen ein Reflexionsvermögen (Albedo) von mehr als 1%, so daß sich eine zusätzliche Abschattung durch eine in den Strahlenkegel der Umfeldbeleuchtung eingeschaltete Zentralblende als notwendig erwies.

Die Versuche wurden bei 3 Vpn. durchgeführt. Bei einer besonders geübten Vp. wurde hierbei nach folgendem Plan vorgegangen, um statistisch einwandfrei auswertbare Ergebnisse zu erhalten. An fünf aufeinanderfolgenden Tagen wurden vormittags und nachmittags insgesamt 10 Versuche durchgeführt. Jeder dieser Versuche bestand in Messungen der fovealen Helligkeitsschwelle (Infeld) bei stufenweiser Variation der Umfeld-Leuchtdichte über den gesamten verfügbaren Bereich, wobei jeweils sowohl die Erschein- als auch die Verschwindeschwellen bestimmt wurden. Die Versuchsbedingungen wurden alternierend variiert, indem abwechselnd Versuche ohne bzw. mit schwarzem Ring (d. h. ohne bzw. mit Kontrastausschaltung) durchgeführt wurden. Auf diese Weise wurde für jede der beiden Versuchsbedingungen je untersuchter Umfeldleuchtdichte je ein Kollektiv von 10 Meßwerten erhalten.

Die statistische Auswertung bezog sich auf die Prüfung fraglicher Unterschiede zwischen je zwei einander entsprechenden Kollektiven gleicher Umfeldleuchtdichte.

ohne bzw. mit Kontrastausschaltung). Für diesen statistischen Vergleich wurden zwei verschiedene Tests verwendet. So wurde die Signifikanz von Mittelwertsdifferenzen mittels des klassischen t-Tests nach STUDENT geprüft. Überdies wurde aber die Frage eines signifikanten Unterschiedes erhaltener Kollektive noch mit dem X-Test nach VAN DER WAERDEN untersucht, der gegenüber dem t-Test den Vorteil der Verteilungsfreiheit besitzt.

Ergebnisse

Wie die graphische Darstellung der Schwellenmessungen in Abb. 1 zeigt, bedingen höhere Umfeldleuchtdichten allgemein eine Reduzierung

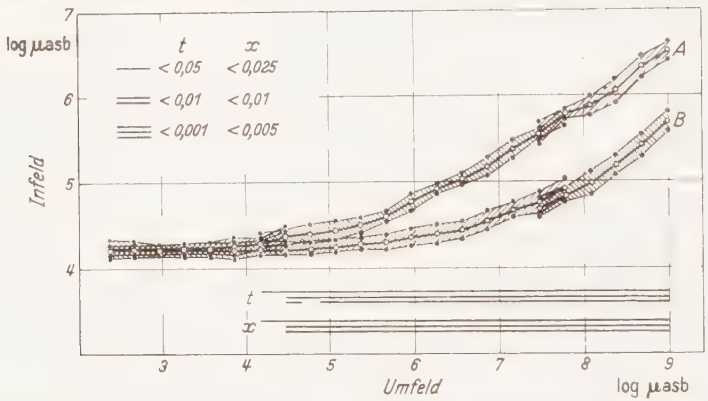


Abb. 1. Foveale Helligkeitsschwelle (Infeld, 30′) in Abhängigkeit von der Leuchtdichte des Umfeldes (12°). *A* Bei bestehendem Kontrast; *B* bei aufgehobenem Kontrast. Die Kurven repräsentieren Mittelwerte ± Standardabweichungen (je 10 Bestimmungen). Der Signifikanzgrad bestehender Differenzen beider Kurven (Wahrscheinlichkeit zufällig bedingter Unterschiede) ist durch horizontale Linien dargestellt (Prüfung mittels t-Test und X-Test)

der fovealen Empfindlichkeit. Dieser Einfluß des Umfeldes auf die foveale Schwelle ist geringer, wenn In- und Umfeld nicht direkt aneinander grenzen (Kurve *A*), sondern in kontrastiver Hinsicht getrennt sind (Kurve *B*). Die den beiden erwähnten Versuchsbedingungen entsprechenden Kurven vereinigen sich jedoch bei fortschreitender Herabsetzung der Umfeldleuchtdichte, indem sie beide zugleich in eine Abszissenparallele umbiegen, welche die eigentliche foveale Helligkeitsschwelle repräsentiert. Dabei zeigt die statistische Prüfung, daß jene kritische Umfeldleuchtdichte, deren Überschreitung eben eine signifikante Differenz beider Kurven bedingt, mit der erwähnten fovealen Helligkeitsschwelle identisch ist. Dies bedeutet mit anderen Worten, daß an diesem kritischen Punkt In- und Umfeldleuchtdichten gleich sind und offenbar der fovealen Helligkeitsschwelle auch bei *verdunkeltem Umfeld* entsprechen.

Hierzu ist zu bemerken, daß das Umfeld unter allen Versuchsbedingungen parafoveal wahrgenommen werden konnte, d. h. außerhalb des zentralen Dämmerungsskotoms weit überschwellig war. (So lag die

schwächste verwendete Umfeldleuchtdichte noch etwa 1,5 log Einheiten über der skotopischen Helligkeitsschwelle). Dies läßt schließen, daß die Foveazapfen von den parafovealen Stäbchen nicht im Sinne einer kontrastiven Hemmung beeinflußt werden können. Eine derartige Hemmung tritt erst auf, wenn die Umfeldleuchtdichte die photopische Schwelle überschreitet. Mithin ist die kontrastive Hemmung eine spezifische Leistung des photopischen Systems. Wählt man die Differenz der fovealen Helligkeitsschwellen bei bestehendem bzw. aufgehobenem Kontrast als Maß für den Kontrasteffekt K, dann ergibt sich in Abhängigkeit von der Umfeldleuchtdichte I folgende Beziehung:

$$\log K = 0{,}6 \log I + a$$

(bei Wahl von Mikroapostilb als Leuchtdichteeinheit: $a = 1{,}0$). Wie Abb. 2 zeigt, besteht für Umfeldleuchtdichten von 0,01—1000 asb gute Übereinstimmung zwischen dieser Beziehung und den tatsächlichen Meßwerten.

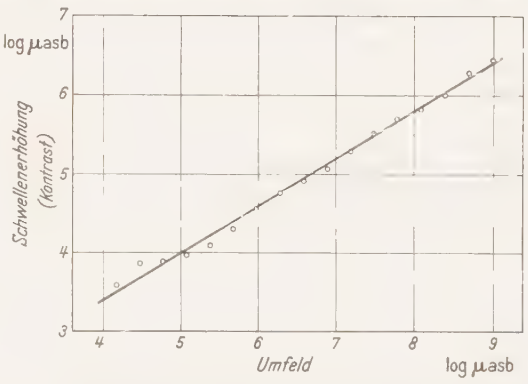


Abb. 2. Kontrastbedingte Schwellenerhöhung (Differenz der fovealen Helligkeitsschwellen bei bestehendem bzw. aufgehobenem Kontrast) in Abhängigkeit von der Leuchtdichte des Umfeldes. Die eingezeichnete Gerade wurde nach der Methode der kleinsten Quadrate berechnet; ihre Gleichung wird im Text besprochen

Diskussion

Ein wesentliches Versuchsergebnis ist, daß wohl das Hell-, nicht aber das Dunkelauge Kontrastfunktionen besitzt. Hierfür kann als empfindungsanalytisches Äquivalent angeführt werden, daß schon von einem gewissem Stadium der Dunkeladaptation ab keine Schwarzempfindung besteht: Sowohl kontrasterleidende wie lichtlose Flächen erscheinen in einem dämmerigen Grau. Diese Tatsache stützt die Anschauung (siehe Tschermak-Seysenegg), daß die Wahrnehmung „Schwarz" nur durch Kontrastwirkung zustande kommt. Der Schluß allerdings, daß dieser Wahrnehmung nur ein retinaler Kontrast zugrunde liegt, erscheint in keiner Weise gerechtfertigt, schon deshalb nicht, weil auch die Erregungsvorgänge im Synapsenlager des Corp. gen. lat. wie in der Sehrinde in Betracht gezogen werden müssen. Eine Mitbeteiligung des Cortex beweist schon das Bestehen eines binocularen Kontrastes, wenn auch derselbe an subjektiver Eindringlichkeit weit hinter dem unocularen zurücksteht und nur durch besondere Methoden zur Wahrnehmung gebracht werden kann.

Die Simultankontrastwirkung wurde in der vorliegenden Untersuchung durch die Erhöhung der fovealen Lichtschwelle erfaßt. Diese Schwellenerhöhung kann als Ausdruck einer Hemmung angesehen werden. Eine derartige neurophysiologische Grundlage des Kontrastes wurde seit langem angenommen. Tschermak-Seysenegg vertrat als erster diese Anschauung, später auch andere Autoren (Graham und Granit, Fry). Nun wurde bereits von Barlow am Wirbeltierauge der elektrophysiologische Beweis erbracht, daß Belichtung eines begrenzten Netzhautbezirkes die Aktivität von Ganglienzellen herabsetzt, welche von einem benachbarten belichteten Netzhautareal aus aktiviert werden. (Über Hemmungsvorgänge allgemeiner Art in den Retinasynapsen vgl. Hartline, sowie Kuffler). Nach den Ergebnissen vorliegender Untersuchung ist diese Hemmung eine spezifische Funktion des photopischen Systems. Dieser Befund hat seine Parallele in den Ergebnissen der elektrophysiologischen Mikrotechnik (s. besonders Kuffler). Nach diesen sind die synaptischen Retinastrukturen allgemein so organisiert, daß sie sowohl der Integration wie der Differenzierung nach Helligkeit und räumlicher Anordnung dienen. Dies kommt dadurch zum Ausdruck, daß die sogenannten „receptorischen Felder" (die gesamte Receptorfläche, deren Belichtung in der mittels Mikroelektrode abgetasteten Ganglienzelle Impulse auslöst) bei Dunkeladaptation groß sind, d. h. der Integration bzw. Summation der Einzelerregungen bei schwachen Lichtreizen dienen; bei Helladaptation hingegen sind diese Felder klein, d. h. das „nervöse Korn" der Retina wird kleiner als Ausdruck einer Differenzierungsfunktion. Es sei aber darauf hingewiesen, daß die gefundene Beziehung zwischen Kontrasteffekt und Umfeldleuchtdichte nicht übertragen werden darf auf rein nervöse Bahnungs- und Hemmungsvorgänge in der Retina noch als Beweis dafür gelten kann, daß der Simultankontrast lediglich retinalen Hemmungen zuzuschreiben ist.

Zusammenfassung

Es wurde die Simultankontrastwirkung eines weit in parafoveale Bereiche sich erstreckenden Umfeldes auf die Helligkeitsschwelle der Fovea untersucht, dabei ergab sich:

1. Die Kontrastwirkung ist lediglich eine Funktion des photopischen Systems.

2. Wählt man die foveale Schwellenerhöhung als Maß für den Kontrasteffekt K, so besteht zwischen diesem und der Umfeldhelligkeit I die Beziehung: $\log K = 0{,}6 \log I + a$ in einem Bereich von über sechs Zehnerpotenzen.

Die kontrastive Beeinflussung der Fovea kann auf Grund elektrophysiologischer Ergebnisse an Wirbeltieraugen – zum Teil wenigstens — auf Hemmungsvorgänge im Synapsenlager der Retina zurückgeführt werden.

Literatur

Barlow, H. B.: J. of Physiol. **119**, 58, 69 (1953). — Fry, G. A.: Amer. J. Optom. a. Arch. Amer. Acad. Optom. **25**, 162 (1945). — Graham, C. H., and R. Granit: Amer. J. Physiol. **98**, 664 (1931). — Hartline, H. K.: Fed. Proc. **8**, 69 (1949). — Hess, C., u. H. Pretori: Graefes Arch. **40** (IV), 1 (1894). — Kuffler, St.: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **17**, 281 (1952). — Tschermak-Seysenegg, A.: Einführung in die physiologische Optik, 2. Aufl. Wien: Springer 1947. — Waerden, B. L. van der: (1) Math. Ann. **126**, 93 (1953). — Waerden, B. L. van der, u. E. Nievergelt: (2) Tafeln zum Vergleich zweier Stichproben mittels X-Test und Zeichentest. Berlin: Springer 1956.

Professor Dr. G. Schubert, Physiologisches Institut der Universität Wien IX, (Österr.) Schwarzspanierstr. 17

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 66—80 (1957)

Aus der Ophthalmologischen Klinik und Poliklinik der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. F. Rintelen)

Zur Bestimmung des Blickfeldes

Von

Esther Giroud

Mit 7 Textabbildungen

1. Einleitung

Die Messung der Bewegungsexkursionen der Bulbi ist nicht nur für den Physiologen aufschlußreich, sondern auch für den Ophthalmologen von praktischer Bedeutung, sei es, um das Ausmaß einer Augenmuskellähmung, das Fortschreiten eines Heilungsprozesses oder um den Erfolg einer Schieloperation möglichst quantitativ zu beurteilen.

Unter dem binocularen Blickfeld versteht man allgemein die Gesamtheit des Außenweltraumes, dessen Teile durch binoculare Blickbewegungen gleichzeitig von beiden Augen fixiert, d. h. foveal abgebildet, „direkt" gesehen werden können. Dabei werden normalerweise Bilder, welche auf korrespondierenden identischen Stellen der beiden Netzhäute entstehen, einfach gesehen und in den Raum eingeordnet.

Blickfeldprüfungen werden nur selten binocular durchgeführt, meist wird das Bewegungsausmaß des Einzelauges geprüft. Auch uns ist es nicht geglückt, das eigentliche binoculare Blickfeld exakt zu bestimmen. Bei unsern Vorversuchen mußten wir nämlich feststellen, daß die Angaben der Probanden so unsicher und die Grenzen des Blickfeldes in ein und derselben oder in aufeinanderfolgenden Untersuchungen so wechselnd waren, daß es nicht befriedigend gewesen wäre, diese Resultate festzuhalten und zu verwerten. Ein zweiter Grund, warum wir den Plan einer eigentlichen binocularen Blickfeldbestimmung aufgaben, war die dabei notwendige, komplizierte Versuchsanordnung, die sich nicht leicht in der Sprechstunde des Arztes reproduzieren ließe. Wir haben uns daher entschlossen, ein „praktisches" Blickfeld, wie man es nennen könnte, so, wie es sich aus der Summe der beiden monocularen Blickfelder ergibt, zu bestimmen. Dieses Vorgehen hat Vorteile gegenüber der Bestimmung der Blickfelder der Einzelaugen. Man muß sich vergegenwärtigen, daß bei der monocularen Prüfung jeder Augenmuskel die Möglichkeit hat, durch stärkere Innervation den Augapfel weiter zu bewegen, als er dies unter physiologischen Bedingungen tun würde. Es bedarf eines beträchtlichen Ausfalles an Muskelkraft, bis dies in einer Bewegungseinschränkung manifest wird. Es ist leichter, eine geringe Insuffizienz eines Augenmuskels festzustellen, wenn die binocularen Bewegungen geprüft werden. Unter diesen Bedingungen

wird ein leichter Ausfall der Motilität des Auges dann sichtbar, wenn es bei Lähmung eines Muskels dem gesunden Auge möglich ist, die Fixation zu übernehmen, oder wenn das gelähmte Auge die Fixation beibehält und im andern Auge eine entsprechende Überfunktion des Synergisten auftritt mit Manifestierung des sogenannten sekundären Schielwinkels. In den mittleren Blickfeldgebieten ist die Ungleichheit in der Wirkung der assoziierten Muskeln so gering, daß die ausgleichende Fusionsinnervation leicht wirksam wird. Je peripherer aber der Blickpunkt liegt, um so schwieriger wird der Ausgleich, bis schließlich die binoculare Fixation unmöglich wird und Doppelbilder auftreten. Leichte Augenmuskelparesen lassen sich auch mit Hilfe der Maddox-Methode und der Hess-Gardine erkennen. Vergleiche bei verschiedenen Versuchen sind jedoch schwierig, weil die Versuchsbedingungen nicht eindeutig definiert sind. Unsere Experimente lassen sich hingegen reproduzieren.

Bei der Untersuchung der Motilitätsstörungen müssen wir in Betracht ziehen, daß ein geringes Zurückbleiben eines Auges nahe der Grenze des Bewegungsgebietes nicht ohne weiteres als Anomalie anzusehen ist, ferner, daß der Bestimmung des monocularen Blickfeldes nur ein bedingter diagnostischer Wert zukommt, weil die Ausdehnung des monocularen Blickfeldes nicht erkennen läßt, ob die Grenzen durch eine normale, oder — zur Überwindung eines motorischen Ausfalles — gesteigerte Innervation erreicht worden sind. Daher ist die Untersuchung des binocularen Blickfeldes für die Beurteilung der einzelnen Muskelfunktion bei Blickbewegung wichtiger. Schneller, der als einziger das binoculare Blickfeld geprüft und aufgezeichnet hat, erkannte dessen klinische Bedeutung. Er hat bei Paresen von Augenmuskeln im Blickfeldschema Gebiete mit Doppelbildern besonders bezeichnet. Es ergibt sich aus einer solchen Abbildung zum Beispiel, daß durch Eintragen von Doppelbilderzonen im Verlaufe von Tagen und Wochen Fortschritte in der Heilung sichtbar gemacht werden können und damit der Gang einer Muskelfunktionsstörung verfolgt werden kann. Um aber Abnormitäten erkennen und beurteilen zu können, ist es wichtig, über das Verhalten gesunder Augen Bescheid zu wissen, die Normvarianten zu kennen. Wir haben eine Methodik ausgearbeitet, die erlaubt, unter reproduzierbaren Bedingungen zum mindesten ein „praktisches binoculares Blickfeld" exakt zu bestimmen, das, gerade wegen seiner großen Variabilität, recht aufschlußreich ist.

2. Schilderung der bisherigen Methoden

Ganz allgemein können „objektive" und „subjektive" Untersuchungsmethoden unterschieden werden. Wohl das einfachste Verfahren, *objektiv* die Bewegung der Augen zu messen, wählte Alfred Graefe, dessen Methode allerdings nur bei Bewegung der Augen in horizontaler Richtung, d. h. bei Ab- und Adduktion, angewendet werden kann. Die seitlichen Exkursionen des Auges werden an dem

Abstand, der sich bei der Bewegung zwischen äußerem Hornhautrand und äußerem Augenwinkel bildet, gemessen. Dieses Verfahren ist aber mit mancherlei Ungenauigkeiten behaftet und eignet sich nur für grobe Prüfungen.

Die allgemein meistverwendete objektive Methode ist die Blickfeldaufnahme mit Hilfe eines *Perimeters*. Der Kopf ist dabei fixiert, und das Auge folgt einem Licht, das dem Bogen des Perimeters entlang bewegt wird, währenddem der Untersucher den Ort des Cornealreflexbildes beobachtet. Die Grenze der Fixationsmöglichkeit des Auges ist erreicht, wenn das Reflexbild das Zentrum der Hornhaut verläßt, das Auge also die Grenze seiner Exkursionsfähigkeit ist.

Donders und Schurmann verwendeten als Kriterium der Verschiebung der Bulbi Punkte auf der Iris und Conjunctiva. Meissner und Fick beobachteten die Veränderung der Lage der Purkinjeschen Aderfigur und des Mariotteschen Fleckes.

Bei diesen *subjektiven Methoden* sind wir auf die Angaben des Untersuchten angewiesen: Währenddem seine Augen einem meist auf einem Perimeter bewegten Fixierobjekt folgen und damit nach der Bezeichnung von Dodge „Folge- oder Führungsbewegungen" ausführen, kommt es auf der Netzhaut zu einer Abbildung, solange die Augen dem bewegten, fixierten Gegenstand noch folgen können. Größere Ansprüche stellt die Hering'sche Nachbildmethode an den Prüfling.

Die in der Literatur beschriebenen Untersuchungen wurden fast alle am Einzelauge ausgeführt. Einzig Schneller erwähnt, daß er außer monocularen Prüfungen binoculare Blickfelder aufgenommen habe; leider konnten wir aber keine Angaben über die dabei verwendete Versuchsanordnung finden. Auch Herings Ergebnisse über Versuche am Doppelauge lassen die Frage über sein Vorgehen offen. Wenn also, wie wir später sehen werden, diese beiden Autoren zu grundlegend verschiedenen Resultaten gekommen sind, so ist eine Kritik ihrer Untersuchungsergebnisse nicht möglich.

Helmholtz (1866) erwähnt lediglich, daß er das Blickfeld auf ein Blatt Papier, das vor das Auge gehalten wurde, entwarf, während Hering (1868) das zu fixierende Objekt über eine entfernte Wand bewegte und die Lage der Fixationsachse auf einer Glasplatte, die nahe ans Auge gehalten wurde, und durch die das Auge blickte, bezeichnete. Im gleichen Jahre noch hat Hering dann das Blickfeld mit der Nachbildmethode gemessen.

Eine exaktere Schilderung der Versuchsanordnung fanden wir in der Arbeit Schnellers über das Blickfeld. Nach anfänglichen Prüfungen am Perimeter untersuchte er am Campimeter, obwohl er selbst festgestellt hatte, daß das perimetrische Blickfeld etwas größer ausfällt, da beim Perimeter die zu lesende Schrift immer senkrecht, beim Campimeter aber mit zunehmender Exzentrizität schräg zur Blicklinie steht.

Ganz verschieden wurde bei früheren Untersuchungen die Ausgangsstellung der Kopfhaltung gewählt. Allzu kompliziert scheint es uns, die nur empirisch festzustellende Helmholtzsche Primärstellung bei jedem Patienten ermitteln zu wollen, da sie mit dessen Nachbildmethode zuerst eruiert werden muß und eine erhebliche Intelligenz des Untersuchten erfordert. In dieser Stellung geschehen Hebung und Senkung der Bulbi in der Vertikalen und bei Seitenwendung in der Horizontalen ohne sogenannte Raddrehung der Augen. Nach den Erfahrungen von Helmholtz wechselt die Primärstellung bei einzelnen Individuen aber jeden Tag, ja sogar während des Versuches.

Jedenfalls ist *einem* Faktor noch mehr Beachtung zu schenken: der möglichst guten Fixation des Kopfes. Wohl wird versucht, den Kopf des Patienten durch eine Kinn- und Stirnstütze zu fixieren, in der Meinung, dieser Forderung damit Genüge geleistet zu haben. In den extremen Blicklagen muß aber auffallen, daß der Patient bei der Anstrengung, dem fixierten Zeichen auf dem Perimeter zu

folgen, seinen Kopf mitbewegt; jede Arretierung, die an der verschieblichen Haut des Kopfes angreift, ist illusorisch. Die sicherste Garantie einer Fixierung des Kopfes bietet wohl die Helmholtz'sche Methode des Beißbrettchens.

3. Eigene Untersuchungsmethode

Es ist klar, daß die Brauchbarkeit der Blickfeldbestimmung in der Exaktheit und Eindeutigkeit der Untersuchungsbedingungen gegeben ist. Wenn bei den subjektiven Methoden schon mit *einem* inkonstanten Faktor, dem der wechselnden Aufmerksamkeit und Ermüdbarkeit des Untersuchten, gerechnet werden muß, so sollten Fehlerquellen, die sich aus den technischen Qualitäten der Untersuchungsgeräte ergeben, nach Möglichkeit eliminiert werden. Es ist einleuchtend, daß man sich die Erfahrungen und Erkenntnisse früherer Arbeiten zunutze machen wird, um auf dieser Grundlage bei den eigenen Untersuchungen der Lösung des Problems näherzukommen.

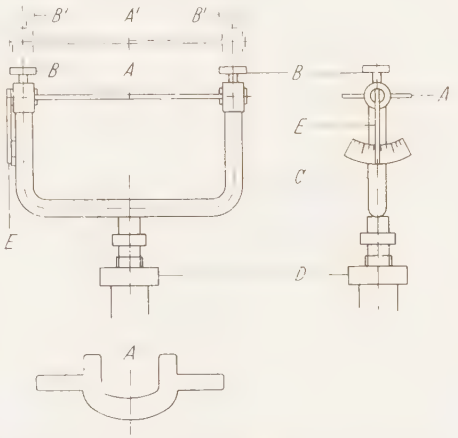


Abb. 1. Perimeter zur Blickfeldbestimmung. Übersicht. Rechts die Vorrichtung zur Befestigung des „Beißbrettchens"

Es wird dem untersuchenden Arzt daran gelegen sein, unter allen Möglichkeiten der Versuchsanordnung diejenige anzuwenden, die ihm erlaubt, die Untersuchung bei größtmöglicher Zuverlässigkeit in möglichst kurzer Zeit durchzuführen.

Anstelle des Helmholtzschen Beißbrettchens benützten wir bei unseren Untersuchungen (Abb. 1) ein mit zwei Schrauben (*B*) fixiertes, auswechselbares Metallplättchen (*A*). Vor jedem Versuch wurde dieses aus dem Tragbügel (*C*) durch Lösen der Schrauben herausgenommen und auf beiden Seiten mit einer in warmem Zustand formbaren Zahnabdruckmasse bedeckt. Abb. 2 und 3 zeigen den Träger I, auf dem das Beißbrettchen montiert wurde, und auf den der Patient seine Arme legen kann. Kurz nach dem Einbiß auf das Plättchen erstarrt der Zahnabdruck, und dieses wird wieder auf dem Tragbügel angebracht. Eine Verstellschraube (*D*) erlaubt, je nach Größe des Untersuchten, den Tragbügel höher oder tiefer zu schrauben. Die Augenlinie kommt jeweilen approximativ auf die Höhe des Horizontalmeridians des Perimeterbogens zu liegen (Abb. 2). Sollte der Prüfling ermüden, so kann er das Beißbrettchen ohne weiteres loslassen, und bei Wiederaufnahme der Untersuchung in die schon bestehenden Abdrücke wieder einbeißen. Die frühere Lagebeziehung des Kopfes zum Punkt, dem die Augen folgen müssen, wird auf diese Weise nicht geändert.

Als Ausgangsstellung wählten wir die Beißbrettchenebene in der Horizontalen. Ein Lagezeiger (*E*), in Abb. 1, der seitlich mit dem Metallplättchen in Verbindung steht, zeigt während aller Versuche auf 0°. Nach einigen Voruntersuchungen hatten wir gehofft, den Kopf in den meisten Fällen auf diese Weise in eine Lage gebracht zu haben, die eine annähernd gleich große Exkursionsmöglichkeit der Augen nach oben und unten erlaubt. Wie weit das der Fall war, geht aus der Tabelle mit den Untersuchungsergebnissen hervor.

Es erwies sich bei unseren Untersuchungen auch an aufeinanderfolgenden Tagen die Ausgangsstellung des Kopfes dank der Beißbrettchenmethode in der Nullage als konstant; allerdings ist die Beißebene bei jedem Individuum je nach Schädelkonfiguration verschieden gestellt.

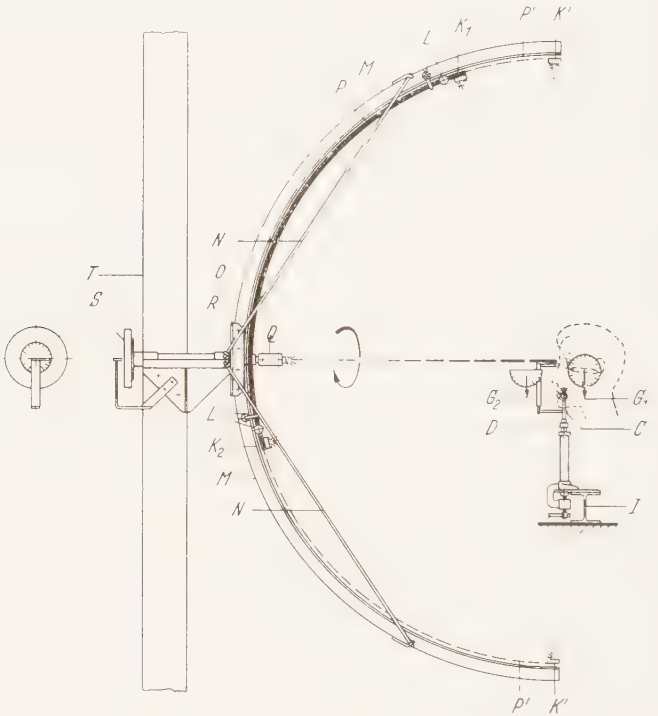


Abb. 2. Ansicht des Untersuchungsgerätes von oben. *Q* Projektor

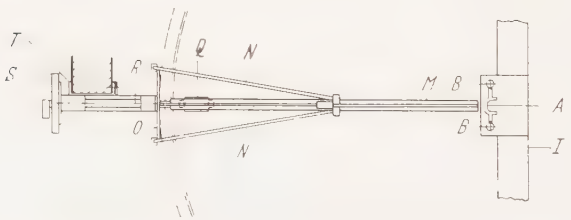


Abb. 3. Detaildarstellung der Laufrollen am Perimeter

Ausgangsstellungen, die sich auf Fixpunkte am Kopf beziehen, eignen sich schlecht für die Beurteilung der Kopfhaltung. Es ist von Interesse, bei jedem Versuch die Nullage des Beißbrettchens in Beziehung zu anderen Schädelebenen zu setzen, so etwa zur Frankfurter Horizontalen und zur Stirn-Kinn-Ebene. Unsere Methodik scheint geeignet, auch hier eindeutige Relationen zu ermitteln.

Bei der Frankfurter Horizontalen handelt es sich um die Verbindungslinie der oberen Circumferenz des Meatus acusticus externus mit dem tiefsten Punkt des unteren Orbitalrandes. Zur Bestimmung dieser Linie haben wir ein ein-

faches Instrumentchen konstruiert (Abb. 4), das mit einer Olive (F) für den äußeren Gehörgang, zwei Stellschrauben und einem Winkelmesser mit Lot (G_1) versehen wird. Abb. 4 zeigt die Vorrichtung von der Seite und von oben. Im Übersichtsbild der Abb. 2 wird das Prinzip des Anlegens an den Kopf verständlich.

Mit einem zweiten Instrumentchen und dem Lot G_2 wurde der Winkel, den die Stirn-Kinn-Ebene mit der Vertikalen bildet, gemessen. Abb. 2 und 5 zeigen das erwähnte Gerät von der Seite. Auch hier erlaubt eine Stellschraube die Anpassung an verschiedene Gesichtsformen. Die Pfeiler (H), in Abb. 5, berührten bei den Messungen leicht die äußersten Prominenzen von Stirn und Kinn.

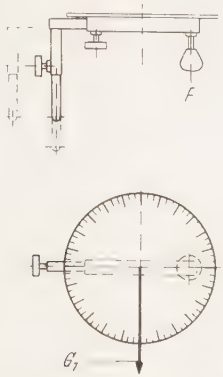


Abb. 4. Details der Vorrichtung zur Fixation des Kopfes. „Metallbeißbrettchen"

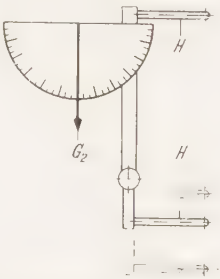


Abb. 5. Winkelmesser zur Bestimmung der Stirn-Kinn-Ebene

Außer durch die verschiedene Lage der Schädelebenen wird das Blickfeld durch andere anatomisch-topographische Faktoren beeinflußt: Die Tiefenlage der Bulbi in der Orbita, die Pupillendistanz und die Schädelform. Es wäre interessant, auch diese Zusammenhänge abzuklären; sie konnten aber in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden.

Als Fixierobjekt wählten wir ein in einem Metallplättchen ausgespartes kleines Kreuz, das durch ein Glühlämpchen von hinten her erhellt wird. Die Untersuchten waren junge, emmetrope Personen, die im verdunkelten Raum möglichst ohne Ablenkung durch die Umgebung auf leuchtende Kreuze (K_1 oder K_2), in Abb. 2 und 6, zu blicken hatten. Mit Laufrollen (L) lassen sich die zwei Leuchtmarken (K_1 und K_2) auf unserem Perimeterbogen bewegen, währenddem die zu prüfenden Augen diesen Sehobjekten folgen. Mit zunehmender Exzentrizität des binocularen Blickens wird die Grenze des „gemeinsamen binocularen Blickfeldes" erreicht, wenn etwa durch vorstehende Gesichtsteile das betreffende Objekt für eines der Augen unsichtbar wird.

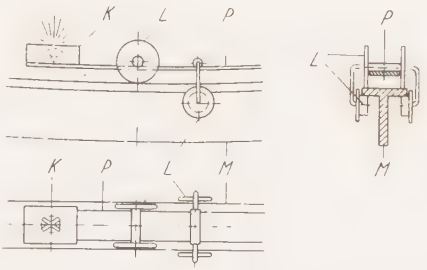


Abb. 6. Winkelmesser zur Bestimmung der Frankfurter Horizontalen

In früheren Arbeiten, so bei SCHNELLER, wurden komplizierte Methoden beschrieben, mit dem Zweck, ins Blickfeld vorragende Gesichtsteile durch Vorsetzen von Prismen zu umgehen. Uns interessiert aber das *natürliche*, und nicht ein künstlich modifiziertes Blickfeld. Die Kenntnis eines unphysiologischen Blickfeldes ist für den Arzt kaum von Bedeutung.

Auch wir wollten anfänglich das „gemeinsame binoculare Blickfeld" bestimmen. Wir setzten vor das eine Auge eine rote, vor das andere eine grüne Celluloidschale. Mit beiden Augen ließen wir auf ein lichtstarkes, weißes Kreuz blicken, das auf korrespondierenden Netzhautpunkten abgebildet wurde. Über dem Kreuz brachten wir eine rote, unter dem Kreuz eine grüne Marke an. Die farbigen Schalen bewirken, daß die grüne bzw. rote Marke nur monocular gesehen wird. Da die beiden verschiedenen Retinabilder aber leicht in Wettstreit traten, war eine Fusion schwer herzustellen, so daß schon in wenig extremen Blicklagen Doppelbilder auftraten. Einige der Untersuchten machten beim Verfolgen des Lichtzeichens in die Peripherie des Perimeterbogens die Feststellung, daß das Fixierobjekt zu „schwimmen" begann und kurz darauf Doppelbilder gesehen wurden in Blickbereichen, die nach kurzem Unterbruch der Untersuchung dem Doppelauge noch zugänglich waren. Wir ließen die Augen dann jeweilen in peripheren Blicklagen „zum Sprung ansetzen"; dieses Vorgehen erwies sich mit Bezug auf das Blickfeldausmaß günstiger, da die Augen in ausgeruhtem Zustand viel Besseres leisten, als im Verlaufe der Verfolgungsbewegungen. Die gleiche Feststellung machten wir bei Versuchen, bei denen wir dem Patienten keine farbigen Schalen aufsetzten. Diese Untersuchungsweise verpflichtete uns, im Anschluß an die binoculare Blickfeldprüfung, zur Kontrolle jeweilen eine monoculare durchzuführen, um sicher zu sein, daß das erhaltene Resultat durch Fixieren beider Augen entstanden sein konnte. Nicht selten machte uns aber der Untersuchte, z. B. beim Blicken nach links, die Angabe, daß bei geschlossenem linken, das rechte Auge die vorher beim „binocularen" Blicken erreichte Grenze nicht mehr sehen konnte, so daß wir den Schluß ziehen mußten, zum Teil nur monocular geprüft zu haben. Wir mußten daher das Vorhaben, wie einleitend erwähnt, das physiologisch-binoculare Blickfeld zu bestimmen, fallen lassen, und beschränkten uns auf die Bestimmung des Blickfeldes, das, — wenn auch nicht gleichzeitig — von *beiden* Augen beherrscht wird. *Unser binoculares Blickfeld besteht also aus der Summe der beiden monocularen.* Wir haben es in der Einleitung das „praktisch binoculare Blickfeld" genannt. Es erübrigte sich deshalb, bei unseren Hauptuntersuchungen, die Kontrollmaßnahmen zur Ausschließung eines nur monocularen Sehens in Anwendung zu bringen. Was uns dazu führte, von unserem Plan, das eigentliche binoculare Blickfeld zu bestimmen, abzukommen, waren die sehr unsicheren Angaben der Untersuchten. Wir zogen deshalb vor, den Patienten jeweilen in die Peripherie der verschiedenen Meridiane blicken zu lassen, ohne Rücksicht auf die Grenze zu nehmen, bei der das eine Auge allein sieht. So ließ sich die Versuchsanordnung viel einfacher gestalten.

Unsere Blickfeldgrenze bezeichnet den extremen Blickwinkel in den verschiedenen Meridianen, unter dem das Fixierobjekt gerade noch scharf gesehen wird.

In Voruntersuchungen arbeiteten wir zuerst mit den alten Perimetern von FOERSTER und AUBERT. Diese Instrumente weisen einen Radius von 31,25 cm auf. Unangenehm machte sich aber hier die Kleinheit des Bogens bemerkbar. Nicht nur die Tatsache, daß die Kinnstütze ein stetes Hindernis beim Blick nach unten darstellte, sondern auch die Annahme, daß Konvergenzbewegungen der Augen bei so kleiner Distanz eine Rolle spielen können, führte uns zunächst dazu, am Campimeter (Bjerrum-Schirm) auf einen Meter Distanz vom Auge das Blickfeld aufzunehmen. Da aber, wie schon erwähnt, das Campimeter-Blickfeld kleiner als das perimetrische ausfällt, ließen wir einen Perimeterbogen von einem Meter Radius konstruieren. Damit waren beide Vorteile für die Untersuchung vereinigt, der des größeren Abstandes und der des Perimeters.

Um ein Durchbiegen des großen Bogens zu verhindern ,wählten wir eine starke T-Schiene (*M*), die durch die Streben (*N*) verstärkt wurde (Abb. 2, 3 und 6). Der ganze Bogen wurde an der Tragscheibe (*O*) befestigt. Die Laufschiene (*P*), in Abb. 6, die an ihren beiden Enden eine Leuchtmarke trägt, konnte während des

Versuches auf der T-Schiene mittels Laufrollen hin- und herbewegt werden. Diese beidseitige Anordnung der Leuchtmarken erwies sich im Verlauf der Versuche als zweckmäßig. Die Ermüdbarkeit durch Blickbewegungen fällt viel weniger ins Gewicht, wenn die Augen abwechslungsweise in entgegengesetzte Richtungen zu blicken haben. Es ist auffallend, wie ein langes oder in kurzen Abständen wiederholtes Prüfen des Blickfeldes einschränkend auf seine Größe einwirkt. Wir konnten aber auch die Beobachtung machen, daß ein Nacheinanderprüfen an seitenverschiedenen Punkten des Meridians nicht nur von der Versuchsperson als angenehmer empfunden wird, sondern auch größere Exkursionen erlaubt. Die beidseitige Anordnung der Leuchtmarken an der Laufschiene erleichtert dieses Procedere.

An der Tragscheibe (*O*) des Perimeterbogens montierten wir einen Projektor (*Q*) in Abb. 2 und 3, der durch ein Linsensystem eine runde Lichtmarke von etwa einem halben Zentimeter Durchmesser auf den fixierten Kopf des Patienten projizierte. Die Marke, die meist zwischen die Augenbrauen abgebildet wurde, umfuhren wir jeweils auf der Haut des Patienten mit einem Dermatographen. Durch Beobachten dieses Zeichens hatten wir eine Kontrolle, um festzustellen, ob die Versuchsperson während der Aufnahme des Blickfeldes ihre Kopfhaltung beibehält. Allerdings war diese Sicherung lediglich in einem Fall, bei dem das Gebiß sehr mangelhaft und in der Folge der Kopf in extremen Lagen leicht zu bewegen war, notwendig. Mit Hilfe der Projektionsmarke konnten wir aber die Kopfhaltungsänderung kontrollieren und korrigieren. (Person 21 in der weiter unten beigefügten Tabelle.) Bei den anderen Versuchspersonen fanden wir unsere Annahme der wirksamen Fixation des Kopfes durch das Beißbrettchen bestätigt. Es ist selbstverständlich, daß der Projektor in der Verlängerung der Perimeterachse *R* angebracht werden muß, damit bei der Drehung des Perimeterbogens keine Verschiebung des Projektorlichtes eintritt (Abb. 2 und 3). Der Goniometer (*S*) in Abb. 2 und 3 ist an der Perimeterachse fixiert und erlaubt die Einstellung des Perimeterbogens auf einen bestimmten Meridian.

Bei unseren Versuchen wählten wir Meridiane in Abständen von je 30 Graden (Aufriß von *S* in Abb. 2). Auch hier hat sich, wie Voruntersuchungen zeigten, bei häufigerem Prüfen die Ermüdungskomponente ungünstig auf das Resultat ausgewirkt. Ein das Mauerwerk abstützender Tragpfeiler (*T*), Abb. 2, bot uns die Möglichkeit der Anbringung des schweren Perimetersystems mittels unbiegsamer Metallplatten.

4. Auswertung der Untersuchungsergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse, die sich auf 32 Personen beziehen, wurden in 2 Tabellen zusammengestellt. Die Blickexkursionen wurden in Meridianen von je 30 Winkelgraden Abstand gemessen, begonnen bei Meridian 0 bei 3 Uhr und im Gegensinne des Uhrzeigers fortgesetzt. Wir haben jedes einzelne ermittelte Blickfeld auf einem vorgedruckten Schema graphisch festgehalten; als Beispiel sei das Blickfeld von Versuchsperson Nr. 30 wiedergegeben:

Es sei wiederholt, daß unter unserem Begriff des binocularen Blickfeldes die Summe der beiden monocularen Blickfelder verstanden werden muß, also nicht das „gemeinsame binoculare Blickfeld".

Es stellte sich nach Beendigung der Eintragungen ins Blickfeldschema der Abb. 7 die Frage, ob sich diese zu Vergleichszwecken eignen. Bei Eintragungen aller Blickfeldgrenzen in *ein* Schema der Abb. 7,

ergibt sich, bedingt durch die verschiedenen Kopfhaltungen der Versuchspersonen in der Nullage der Beißbrettebene, eine große Streuung. Durch eine Verlagerung des Blickfeldes wird eine effektiv nicht bestehende Blickexkursionsmöglichkeit vorgetäuscht. Auf Grund dieser Überlegung kamen wir zum Schluß, daß durch Errechnung eines mittleren Exkursionswertes, angegeben in Graden, die Vergleichsmöglichkeiten und das absolute Erfassen der Blickfläche am einfachsten realisiert sind. Damit rücken wir das „Doppelauge" sozusagen in einen supponierten Mittelpunkt des Blickfeldes, der eine nach allen Seiten gleich große Exkursionsgröße erlauben würde. Wenn diese Annahme auch nicht einer Tatsache entspricht, so wird die Vorstellung der Blickfeldgröße auf diese Weise erleichtert. Durch Berechnung des Wertes πr^2, der den errechneten mittleren Radius (*MR* in der Tabelle) bezeichnet, wird das Blickfeld als Kreisfläche aufgefaßt, was allerdings nur approximativ der wahren Blickfeldgröße entspricht, aber für die Praxis von

Tabelle 1. *Resultate unserer Blickfeldbestimmungen in den verschiedenen Meridianen*

Person	Alter	Gradwerte in den verschiedenen Meridianen (nach dem Schema)											
		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
1	18	48	46	42	42	43	46	47	60	62	63	64	55
2	17	55	58	55	48	44	45	46	50	52	53	56	58
3	20	54	56	57	58	56	52	48	50	49	44	51	55
4	20	60	64	63	58	63	61	59	61	61	58	59	61
5	19	49	66	65	62	67	57	53	52	52	49	53	51
6	22	53	55	63	67	60	60	55	57	55	61	56	56
7	21	67	62	62	60	63	67	67	63	61	58	59	67
8	21	72	78	76	63	74	80	76	79	77	63	68	67
9	21	67	73	73	69	78	71	65	68	68	65	72	70
10	29	53	56	51	50	53	59	61	68	76	72	74	65
11	20	57	59	65	64	64	65	63	66	63	61	67	68
12	20	47	53	62	70	77	63	57	51	43	41	44	45
13	30	44	52	58	57	58	53	52	51	48	40	44	44
14	17	52	57	61	58	59	57	51	51	48	43	44	48
15	18	70	66	57	53	57	56	58	59	60	65	69	75
16	15	50	48	42	52	52	55	57	57	57	47	51	54
17	24	47	49	48	51	57	57	53	57	66	59	65	67
18	26	68	63	60	64	59	59	62	65	73	75	72	71
19	49	89	90	90	84	83	87	90	87	85	72	77	88
20	45	46	53	63	59	63	67	60	62	66	59	62	54
21	33	61	60	66	50	55	58	62	60	73	67	76	68
22	30	53	58	52	47	54	77	75	71	78	75	71	66
23	24	60	65	56	67	66	65	61	67	59	70	61	65
24	25	56	59	56	49	56	54	53	56	56	59	53	55
25	29	83	83	77	68	83	83	85	85	79	71	78	80
26	39	83	67	62	43	59	70	67	73	83	69	74	82
27	17	47	52	55	51	42	49	54	45	58	56	58	54
28	17	63	66	66	69	66	67	67	72	66	56	64	65
29	17	53	53	53	52	53	54	55	60	59	57	58	57
30	17	56	57	61	54	61	61	60	66	66	60	61	59
31	21	50	53	59	48	54	58	57	60	64	54	54	47
32	21	54	55	54	47	51	48	54	58	60	60	58	55

Tabelle 2. *Errechneter mittlerer Radius und Verhalten der anderen Schädelebenen bei Nullage der Beißbrettebene*

	Mittlerer Radius MR °	Vertikale Mitte von Hebung und Senkung über oder unter Beißbrettebene	Frankfurter Horizontale	Stirn-Kinn-Ebene
1	51,5	+ 10,5	—1	11
2	51,6	+ 2,5	15	4
3	52,5	— 7	24	11
4	60	0	12	2
5	55,8	— 6,5	25	10
6	58,1	— 3	22	13
7	63	— 1	15	4
8	72,7	0	13	5
9	69,9	— 2	15	4
10	61,5	+ 11	6	— 12
11	63,5	— 1,5	16	7
12	54,4	— 14,5	23	12
13	50	— 8,5	25	7
14	52,4	— 7,5	21	4
15	62	+ 6	12	?
16	51,8	— 2,5	16	0
17	56,2	+ 4	8	-10
18	65,9	+ 5,5	13	1
19	85,1	— 6	12	9
20	59,5	0	18	2
21	71,3	+ 8,5	12	- 2
22	64,7	+ 14	2	7
23	57,6	+ 1,5	10	- 1
24	55,1	+ 5	14	5
25	79,5	+ 1,5	8	2
26	69,3	+ 13	2	17
27	51,7	+ 2,5	18	2
28	65,5	— 6,5	19	8
29	55,3	+ 2,5	15	?
30	60,1	+ 3	17	4
31	54,8	+ 3	15	8
32	54,5	+ 6,5	11	4

Nutzen ist. Da r einen Gradwert darstellt, so ist das Resultat von der Größe des Perimeters unabhängig. Aus unseren gefundenen Werten MR resultiert ein arithmetischer Mittelwert von 60,5°. Die Resultate differieren zwischen den Extremen $MR = 50^0$ (Person 13) und $85{,}1^0$ (Person 19). Als Grenzen eines Normalbereiches werden nach Gauss allgemein die Grenzen $\pm 2\sigma$ (Streuung) über und unter dem Mittelwert anerkannt, was bei uns einem Wert $\pm$ 17 gleichkommt. Es sind bei einer Normalverteilung 95,4% aller Varianten zwischen diesen Grenzen zu erwarten. Bei uns fallen 94,5% der Fälle in diesen biologischen Bereich.

Unter Berücksichtigung der effektiv möglichen Blickfeldgröße interessieren die Angaben von F. P. Fischer, wonach unter gewöhnlichen Verhältnissen der Bewegungsumfang bloß 18° beträgt, ja, daß sogar meist schon bei einem Winkel von 6—12° der Kopf mitbewegt wird.

Das Auge zeigt nach OEHRWALLS Angaben eine große Ermüdbarkeit in den extremen Blicklagen. Es kann nicht länger als 1—1,5 sec eine sogenannte Elementarfixation ausführen, und bei längerer Dauer kann nach BARTELS Angaben (1928) ein physiologisches Pendelzittern von 3,20—4,5 min auftreten. Wie wir schon oben anführten, haben wir alles veranlaßt, um einer Ermüdung vorzubeugen und eine möglichst große Konzentration der Patienten zu erzielen.

In Voruntersuchungen an einigen Personen wurde geprüft, ob die Blickfeldgröße an verschiedenen Tagen bei erneuter Prüfung gleich groß ausfällt. Der Zahnabdruck erleichterte diese Kontrolle, konnten wir doch von der gleichen Kopfhaltung der Versuchsperson ausgehen, wie an den Vortagen. Wenn die Resultate bei Wiederholung des Versuchs sich nicht als gleich groß erwiesen, so ist der Grund dafür wohl nur in der Aufmerksamkeit der Versuchsperson und ihrer Einstellung zur Aufgabe zu suchen. War der Untersuchte müde, so merkte er bald, daß es ihm Mühe bereitete, seine Blickexkursionen auszuführen, ja, daß sich eventuell sogar ein Kopfschmerz einstellte, der die Resultate auf geringere Werte herabsetzte. Es wäre nutzlos gewesen, Art und Größe der Fehler, die sich auf diese Weise einschleichen können, feststellen zu wollen. Solche Fehler fallen weniger ins Gewicht, wenn der Perimeterbogen so groß gewählt wird, wie wir es getan haben. Denn bei einem Perimeterbogen von 2 m Durchmesser muß die vom Auge fixierte Marke bei jedem Grad Verschiebung 1,744 cm auf dem Bogen zurücklegen, was für die Versuchsperson eine relativ große Distanz ist, wenn man mit früheren kleinen Modellen vergleicht. Die komplexe Fehlergröße der Methode ist bei Verwendung unseres großen Bogens nicht so wesentlich, daß die Untersuchungsresultate dadurch nennenswert beeinträchtigt worden wären.

Außer den errechneten mittleren Exkursionswerten haben wir auf der zweiten Tabelle die vertikale Mitte von Hebung und Senkung über oder unter die Beißbrettchenebene errechnet. Wird diese Größe vor dem Versuch ermittelt, so kann jeder Kopf in die Lage gebracht werden, bei der die Exkursionswerte von Hebung und Senkung der Bulbi gleich groß ausfallen. Das Blickfeld wird auf diese Weise auf dem Schema symmetrischer und eignet sich auch besser zu Vergleichszwecken.

Die zwei letzten Kolonnen zeigen die Relationen der anderen Schädelebenen zur Beißbrettchenebene in der Nullage. Nur bei einer Person befand sich die Frankfurter Horizontale unter, bei allen anderen über der Horizontalen der Beißbrettebene. Der größte Winkel, den die Frankfurter Horizontale mit der Beißbrettchenebene bildete, betrug 25°. Das Verhalten der Stirn-Kinn-Ebene geht aus der letzten Kolonne hervor. Ihre Extremwerte begrenzen ein Variationsgebiet von 30°,

weshalb diese Ebene zu Vergleichszwecken am wenigsten geeignet erscheint. Interessante anthropologische Gesichtspunkte zeichnen sich hier ab.

5. Diskussion der Resultate

Die Literatur über das binoculare Blickfeld ist sehr wenig aufklärend, haben wir doch keine genauen Aufzeichnungen darüber finden können. Dadurch wird die Aufgabe eines Vergleiches mit früheren Untersuchungen sehr erschwert. Wir selber haben uns die Möglichkeit des Vergleichens von vornherein genommen, indem wir nach Voruntersuchungen auf die Bestimmung des physiologischen binocularen Blickfeldes verzichteten und uns auf ein „praktisches Blickfeld" konzentrierten.

Hering hat sich mit der Feststellung begnügt, daß bei der Aufnahme seines eigenen Blickfeldes das binoculare Blickfeld wesentlich kleiner ausfällt, als das Deckblickfeld, wo jeder Punkt von jedem der beiden Einzelaugen fixiert werden kann. Auch Duke-Elder erwähnt später, wahrscheinlich in Anlehnung an die Aussage von Hering, daß das binoculare Blickfeld bedeutend kleiner sei, als man allgemein annehme; es entspreche nicht der Summe der beiden monocularen Blickfelder. Schneller ist auf Grund seiner Beobachtungen der Ansicht, daß Hering wahrscheinlich nicht ganz normal funktionierende Augenmuskeln gehabt habe; denn nach Schnellers eigenen Untersuchungen an normalsichtigen Personen fielen Deckblickfeld und gemeinsames Blickfeld zusammen. Schneller machte lediglich die Feststellung, daß an den Grenzen des Deckblickfeldes bei längerer Prüfung mit gefärbtem Glas mitunter Doppelbilder auftreten, die aber bei Behebung der Ermüdung wieder verschwinden. Wir fragten uns, ob Schneller — wie wir es auch versucht hatten — die Begrenzung des binocularen gemeinsamen Blickfeldes durch Vorsetzen von farbigen Gläsern, die Komplementärfarben des Fixierobjektes auslöschen, festlegen wollte. Auch wir erhielten ja bald Doppelbilder, die wir nicht nur auf Ermüdungsfaktoren zurückführen konnten. Bei der Beurteilung der Schnellerschen Resultate dürfen wir nicht vergessen, daß er mit Strahlenablenkung durch Prismen arbeitete; daher sind auch seine monocularen Blickfelder groß ausgefallen.

Das binoculare Deckblickfeld wurde von keinem der beiden Autoren in Graden angegeben.

Wir haben unsere Resultate übersichtshalber auf einer Tabelle zusammengestellt. Um den Vergleich der verschiedenen Untersuchungsergebnisse zu erleichtern, haben wir — lediglich aus praktischen Gründen — bei jeder Person einen mittleren Exkursionswert, ausgedrückt in Gradwerten, errechnet. Es wird so auch möglich, die Blickfläche als solche gleichsam als Kreisfläche zu erfassen. Es ist uns dabei bewußt, daß diese Angabe nicht den natürlichen Verhältnissen entspricht. Auf diese Weise können wir aber die gefundene Blickfeldgröße in *einer* Zahl

		Rechtes Auge	Linkes Auge
SCHNELLER:	oben	50	55
	unten	55	50
		105	105
	nach rechts	45	45
	nach links	55	50
		100	95
HERING:	oben	20	20
	unten	59	62
		79	82
	nach rechts	46	44
	nach links	43	43
		89	87

ausdrücken. Unsere Ergebnisse liegen alle in einem Bereich von 35,1 Graden; den kleinsten Exkursionswert fanden wir bei Versuchsperson 13, wo der mittlere Exkursionswert 50° betrug, den größten bei Versuchsperson 19, mit einem Wert von 85,1°. Der arithmetische Mittelwert errechnet sich auf 60,5°. Wenn man bedenkt, daß 1' auf unserem großen Perimeterbogen von 2 m Durchmesser einer Distanz von 1,744 cm entspricht, so ist man über die Diskrepanz der Extremwerte erstaunt. Man gewinnt im Verlauf der Untersuchungen den Eindruck — teils werden einem auch entsprechende Angaben gemacht —, daß die Prominenzen des Gesichtsschädels weitgehend die Größe des Exkursionsausmaßes der Augen bestimmen. Tiefer in der Orbita liegende Bulbi werden eher niedrige Exkursionswerte ergeben. Bei weiteren Untersuchungen wäre es in diesem Zusammenhang auch interessant, die Exophthalmometerwerte zu ermitteln und sie in Relation zu den gefundenen Resultaten zu setzen.

Nicht leicht wird es sein, eine Ordnung in die Variationen der Schädelformen zu bringen. Auch unsere Bestimmungen der Frankfurter Horizontalen und der Stirn-Kinn-Ebene — erwiesen sich als wenig fruchtbar. Was sich auf unsere Arbeit günstig ausgewirkt hat, war die Beißbrettebene. Sie ist grundlegend wichtig für die Fixation des Kopfes.

Abschließend kommen wir nochmals auf die Problemstellung unserer Arbeit zurück. Es war uns daran gelegen, 1. die Größe des „praktischen binocularen Blickfeldes" bei verschiedenen Versuchspersonen kennenzulernen, indem wir möglichst exakte Messungen anstellten, 2. eine Ausgangssituation zu schaffen, die in der praktischen Medizin bei der Untersuchung von Schielenden von Bedeutung sein kann.

Nicht gelungen ist uns die Bestimmung des physiologisch bekannten binocularen Blickfeldes, weil das Auftreten von Doppelbildern ein

genaues, zufriedenstellendes Arbeiten verunmöglichte. Wollte man diese Schwierigkeit überwinden, so müßte man vor allen Dingen eine Situation schaffen, die ein Maximum an Konzentration bei einem Minimum der Ermüdbarkeit erlaubte. Die größte und schwierigste Aufgabe wird darin bestehen, eine Methodik zur Bestimmung der binocularen Blickfeldgrenzen zu finden, die nicht, wie das beidseitige Vorsetzen von zwei

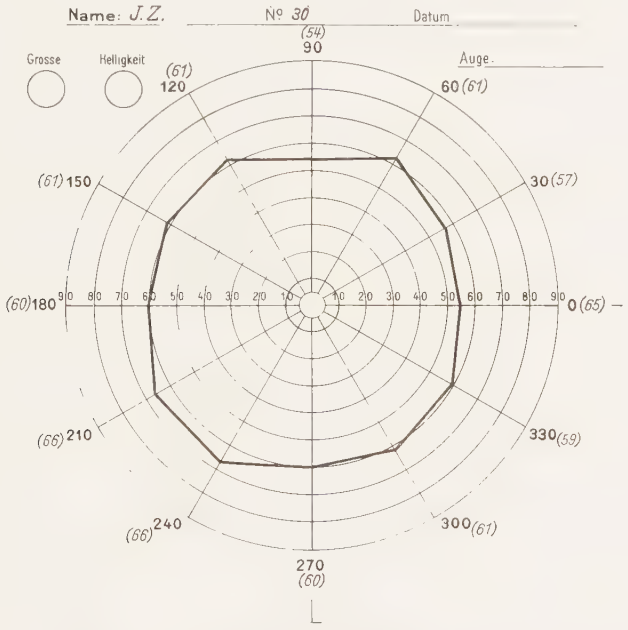


Abb. 7. Blickfeldschema

Schalen in den Komplementärfarben und die Methode mit Nachbildern, vorzeitig zu Doppelbildern führt.

Interessant und sinnvoll würde unsere Methodik dann, wenn sie als Grundlage zu Untersuchungen bei Motilitätsstörungen verwertet würde. Da wir dieses Ziel im Auge hatten, sind die Versuchsanordnungen auf die Möglichkeit der Reproduzierbarkeit und Einfachheit hin gewählt worden. Auch ein schielendes Kind wird die gewünschten Angaben leicht machen können.

Zusammenfassung

Wir haben bei verschiedenen emmetropen Personen an einem Perimeterbogen von 2 m Durchmesser und bei absoluter Fixation des Kopfes ein sogenanntes „praktisches binoculares Blickfeld" bestimmt. Damit ist eine Ausgangssituation für Untersuchungen bei Schielenden

geschaffen. Nach der Schilderung der bisherigen Methoden wird die eigene Untersuchungsmethode beschrieben, die Resultate zusammengestellt und anschließend diskutiert.

Literatur

Adler, Fr. H.: Physiology of the Eye. St. Louis: C. V. Mosby Comp. 1950. — Bartels, M.: Klin. Mbl. Augenheilk. **80**, 160 (1928). — Bielschowsky, A.: Handbuch der gesamten Augenheilkunde (Graefe-Saemisch), 2. Aufl., Bd. 8, Abt. 1. Berlin: Springer 1939. — Dubois-Poulsen, A.: Le champ visuel. Paris: Masson & Cie. 1952. — Duke-Elder, W. St.: Text-Book of Ophthalmology, Bd. 1. London: Kimpton 1932. — Fuchs, E.: Lehrbuch der Augenheilkunde, 18. Aufl. Wien: Franz Deuticke 1945. — Helmholtz, H. v.: Handbuch der Physiologischen Optik, 3. Aufl., Bd. 3. Hamburg: Voss 1910. — Hering, E.: Beitr. Physiol. **1864**, H. 5. — Schneller: Arch. f. Ophthalm. **21** (III), 133 (1875).

Frau Dr. Esther Giroud, Universitäts-Augenklinik, Basel (Schweiz)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 81—87 (1957)

Aus der Augenklinik (Vorstand: Prof. Dr. J. Böck) der Universität Graz, der Physiologischen Abteilung (Vorstand: Prof. Dr. F. Brücke) des Paracelsus-Institutes in Bad Hall und dem Zoologischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. E. Reisinger) der Universität Graz

Über das Vorkommen des Erregungsstoffes der sensiblen Nerven im Kammerwasser bei Glaukom*

Von

J. Böck, H. Hellauer und K. Umrath

Mit 1 Textabbildung

Injiziert man wäßrige Extrakte aus den hinteren Rückenmarkswurzeln die durch Aufkochen in neutraler Salzlösung hergestellt wurden, subcutan oder intraarteriell in das Kaninchenohr, nachdem vorher die sensiblen Nervenfasern durchtrennt worden waren, so entsteht eine Rötung, die weder auf Acetylcholin noch auf Histamin oder Adenosinphosphat, wahrscheinlich auch nicht auf die Substanz P nach v. Euler und Gaddum[4, 16] bezogen werden kann[9, 10, 12, 18]. Vorkommen, Eigenschaften und biologisches Verhalten lassen in diesem noch nicht isolierten, capillarerweiternden Faktor die Aktionssubstanz der sensiblen Nerven vermuten[5, 6, 11, 17, 19, 20].

In den motorischen Vorderwurzeln, als einem rein cholinergischen Nervengewebe, fehlt diese Substanz weitgehend oder vollständig. Ihr capillarerweiternder Effekt entspricht der Funktion der sensiblen Nerven im Axonreflex und bei zentraler Erregung. Auch der Umstand, daß nach Durchtrennen der sensiblen Nerven die Substanz im Gegensatz zu anderen capillarerweiternden Stoffen wirksamer wird, läßt sie als den adäquaten Reizstoff für diese Capillarerweiterung erscheinen. Sie wird in vitro durch Rohextrakt aus frisch zerriebenem Nervengewebe enzymatisch zerstört, und zwar durch Extrakte aus den sensiblen Rückenmarkswurzeln stärker als von den aus motorischen. Krampfgifte hemmen das Ferment. Dabei sind jene in dem gleichen Verhältnis wirksam, in dem sie Krämpfe erzeugen.

Gegen Hitze und Alkali ist die Substanz ähnlich empfindlich wie Acetylcholin. Für den Erregungseffekt der Substanz auf ableitende Nervenendigungen sprechen zwei Befunde:

Florey[5] fand am Bienenauge, daß eingebrachter Hinterwurzelextrakt eine Belichtung vortäuscht, während auf dieselbe Weise hergestellter Vorderwurzelextrakt und auch reines Acetylcholin antagonistisch

* Herrn Professor Dr. Hans Lieb, Vorstand des Medizinisch-chemischen Institutes der Universität Graz zum 70. Geburtstage gewidmet.

wirken. Auch hier verstärken die Krampfgifte den Effekt sowohl der Hinterwurzelextrakte wie der Belichtung. Bei Dunkelheit sind die Krampfgifte allein angewandt wirkungslos.

Umrath[17] konnte an der Hornhaut des Auges eine Reizwirkung der Hinterwurzelextrakte auf sensible Nervenendigungen nachweisen.

In dieselbe Richtung weisen wohl auch die bekannten Befunde Foersters[7], wonach Impulsübertragungen zwischen benachbarten sensiblen Nervenendigungen vorhanden sein müssen, weil die Reizung des peripheren Stumpfes einer durchschnittenen hinteren Wurzel Schmerzempfindungen in der Peripherie erzeugen kann. Dieses Phänomen kann durch die Annahme eines sensiblen Erregungsstoffes zwanglos erklärt werden.

Im Hinblick auf die antidrome Funktion sensibler Nerven und entsprechend der Annahme, daß die Neurone bei Impulsübertragung in der Peripherie und im Zentrum dieselbe Aktionssubstanz freisetzen, haben die verschiedenen Autoren zum Nachweis des Erregungsstoffes der sensiblen Nerven durchwegs die Capillarerweiterung gewählt. So untersuchten seinerzeit Lewis und Marvin[14] sowie Unger[22] Histamin, Holton und Holton[13] kürzlich Adenosinphosphorsäuren, die sie in den Rückenmarkswurzeln nachwiesen. Histamin und Adenosinphosphat unterscheiden sich aber von der Wirkung der untersuchten wäßrigen Extrakte dadurch, daß beide Stoffe am entnervten Kaninchenohr nicht stärker wirksam sind als am sensibel versorgten, was kürzlich von Florey und McLennan[6] bestätigt wurde.

Neben der Capillarerweiterung bewirken die wäßrigen Extrakte aus den hinteren Rückenmarkswurzeln noch eine Darmkontraktion am isolierten Ileum des Meerschweinchens, die sich durch Unempfindlichkeit gegen Atropin und Neoantergan bei Blockierung der gleichsinnigen Acetylcholin- und Histamineffekte auszeichnet. Diese Reaktion kann als Nachweis der Substanz P gelten. Obwohl nun die Substanz P ebenfalls capillarerweiternd wirkt, so spricht doch das Zurücktreten bzw. Fehlen einer darmkontrahierenden Wirkung des Erregungsstoffes der sensiblen Nerven gegen eine Identität der beiden capillarerweiternden Substanzen. Es ist vielmehr anzunehmen, daß der Erregungsstoff der sensiblen Nerven aus der Substanz P hervorgehen kann (Umrath[18]). Inwieweit der kürzlich von Ambache[1] im Kammerwasser nachgewiesene darmkontrahierende und pupillenverengende Stoff „Irin" von der Aktionssubstanz der sensiblen Nerven unterscheidbar ist, entzieht sich noch unserer Beurteilung.

Bei früheren Versuchen[3] war in tierischem und menschlichem Kammerwasser normaler Augen ein darmtonisierender Faktor aufgefunden worden, der zum Unterschied von Histamin eine besonders verzögerte Darmkontraktion erzeugt. Dieser Faktor konnte auch im

Kammerwasser menschlicher Augen, die an einfachem oder inflammatorischem Glaukom erkrankt waren, nachgewiesen werden. Ein bevorzugtes Auftreten bei einer dieser Erkrankungsformen oder bei beiden im Vergleich zur Norm hatte sich nicht dabei ergeben. Die Entzündungssymptome des akuten Glaukoms ließen es möglich erscheinen, daß solche Unterschiede für den Erregungsstoff der sensiblen Nerven zutreffen. So gelten die folgenden Untersuchungen der Frage, ob Kammerwasser normaler, sowie an einfachem, vor allem aber an inflammatorischem Glaukom erkrankter Augen in sensibel entnervtem Gewebe capillarerweiternd wirkt.

Methodik

Das Kammerwasser wurde in Lokalanaesthesie mit der Amslerschen Kanüle entnommen, meist unmittelbar nachher im kochenden Wasserbad kurz erhitzt und dann geprüft. Sonst wurde das Kammerwasser nativ, einige Stunden nach der Entnahme untersucht.

Die Proben wurden jeweils an der Konvexseite von entnervten Kaninchenohren — frühestens 8 Tage und spätestens 4 Wochen nach Durchschneidung des Nervus auricularis magnus — medial und nahe der Zentralarterie im mittleren Bereich des Ohres subcutan injiziert. Für die Injektion der Vergleichsproben wurden die jeweils korrespondierenden Stellen des anderen, ebenfalls denervierten Ohres gewählt. Nach 15—20 min wurden die Rötungen an den Injektionsstellen entsprechend den 4 Stufen beurteilt: 1. sehr schwach gerötet, 2. schwach gerötet, 3. gut gerötet und 4. stark gerötet.

Ergebnisse

Das native Kammerwasser erzeugte keine Capillarreaktionen; die Punktate normaler und an Glaukom erkrankter Augen waren ebensowenig wirksam wie Ringersche Lösung (Tabelle 1). Aus diesem negativen Befund ergab sich die Frage, ob im Kammerwasser ein Ferment enthalten ist, das die Aktionssubstanz der sensiblen Nerven abbaut. Einen solchen Gehalt bestätigten Versuche, bei denen Extrakte sensibler Rückenmarkswurzeln mit Rinderkammerwasser versetzt worden waren [21].

Tabelle 1. *Gehalt an capillarerweiternder Substanz in nativem Kammerwasser glaukomkranker Augen. Bestimmung durch Vergleich mit Kammerwasser normaler menschlicher Augen oder ersatzweise mit Ringerscher Lösung*

atient r. der anken- ge- hichte	Alter	Ge- schlecht	Erkrankung	Vergleichsprobe	Rötungs- unter- schied Stufen 0 . . . 4
83/53	62a	♂	Gl. acutum	Ringersche Lösung	0
273/55	45a	♂♂	Gl. simplex	Ringersche Lösung	0
300/54	57a	♂♂	Gl. absol. chron. inflammat.	Ringersche Lösung	0
600/54	57a	♂♂	chron. inflammat.	normales menschliches Kammerwasser	0
257/54	65a	♀♂	Gl. simplex	normales menschliches Kammerwasser	0
258/54	79a	♂	Gl. simplex	normales menschliches Kammerwasser	0

Tabelle 2. *Gehalt an capillarerweiternder Substanz in kurzzeitig erhitztem Kammerwasser glaukomkranker Augen. Bestimmung durch Vergleich mit erhitztem Kammerwasser normaler menschlicher Augen oder ersatzweise mit Rinderkammerwasser bzw. Ringerscher Lösung*

Patient Nr. der Krankengeschichte	Alter	Geschlecht	Erkrankung	Vergleichsprobe	Rötungsunterschied Stufen 0 . . . 4
360/54	69a	♂	Gl. acutum (unbehandelt)	normales menschliches Kammerwasser	1
1243/54	69a	♀	Gl. acutum	Ringersche Lösung	1
101/53	75a	♀	Gl. simplex	Ringersche Lösung	2
177/55	78a	♀	Gl. simplex	Ringersche Lösung	1
675/54	63a	♂	Gl. simplex fere absol.	normales menschliches Kammerwasser	2
43/53	62a	♂	Gl. chron.	normales menschliches Kammerwasser	1
601/54	65a	♀	Gl. simplex	normales menschliches Kammerwasser	3
1275/54	73a	♀	Kapselhäutchen-Glaukom	normales menschliches Kammerwasser	2
1275/54	73a	♀	Kapselhäutchen-Glaukom	normales menschliches Kammerwasser	1

Die Fermentaktivität des Kammerwassers entspricht dabei der einer Suspension zerriebener, ungekochter Rückenmarkshinterwurzeln bei 100facher Verdünnung. Da Hitze das Ferment irreversibel vernichtet, so wurde in den weiteren Versuchen das Kammerwasser nach der Entnahme rasch auf Siedetemperatur gebracht und wieder abgekühlt, um so einer nachträglichen Zersetzung des capillarerweiternden Faktors in vitro vorzubeugen.

Das erhitzte Kammerwasser von Augen, die an einfachem oder inflammatorischem Glaukom erkrankt waren, bewirkte im Vergleich zu erhitztem Kammerwasser normaler menschlicher Augen oder zu Rinderkammerwasser und Ringerscher Lösung durchwegs eine Capillarerweiterung des entnervten Kaninchenohres (Tabelle 2). Stärkere Rötungen fanden sich allerdings nur in manchen Fällen von einfachem Glaukom, nie bei inflammatorischem Glaukom. Aus der Wirkungslosigkeit nativer, längere Zeit sich selbst überlassener Punktate und der Wirksamkeit erhitzter Proben geht hervor, daß im Kammerwasser glaukomkranker Augen die capillarerweiternde Substanz durch ein Ferment zerstört wird. Ein besonders hoher Fermentgehalt des Kammerwassers bei inflammatorischem Glaukom könnte also sehr wohl die Ursache des relativ schwachen capillarerweiternden Effektes dieser Punktate sein. Für einen höheren Fermentgehalt des Kammerwassers glaukomkranker Augen spricht die parallel dazu auftretende Cholinesterasevermehrung. Matteucci und Carusi[15] sowie de Grosz[8] stellten nämlich im Kammerwasser glaukomkranker Augen eine besonders hohe Acetylcholinspaltung fest. Dementsprechend findet Bloomfield[2] bei diesen Fällen auch einen

Mangel an Acetylcholin. Durch Cholinesterasehemmung mit Eserin läßt sich allerdings kein ausgleichender Anstieg im Kammerwasser erreichen.

Eine Bestimmung des Gehaltes an Cholinesterase und an Ferment für den Abbau der capillarerweiternden Substanz in Nervengewebe[21], Kammerwasser und Liquor cerebrospinalis bestätigt die Annahme eines konstanten Verhältnisses der beiden Fermente. Auf eine Identität der capillarerweiternden Komponente im Kammerwasser und des Erregungs-

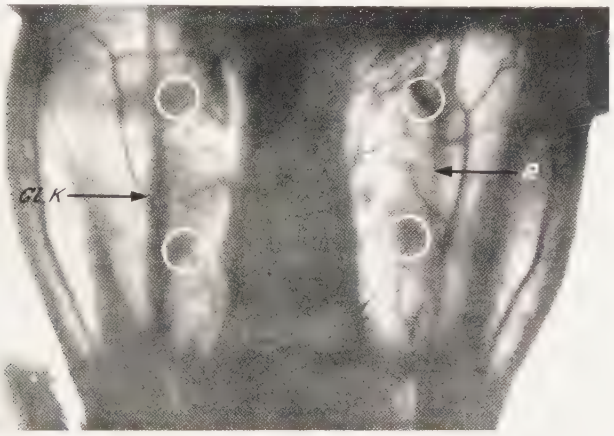


Abb. 1. Ohren eines Kaninchens von vorne, in durchfallendem, grünem Licht photographiert. Links, im rechten Ohr des Tieres, beim Pfeil mit „*Gl.K*“: Rötung, 20 min nach subcutaner Injektion von 0,1 ml erhitztem Kammerwasser des Falles 101/53 in Tabelle 2 (Glaucoma simplex), bei Pfeil mit „*R*“: Reaktion auf vergleichsweise injizierte Ringersche Lösung. In den Kreisen: Entzündete Stellen infolge von Injektionen vor 4 Tagen

stoffes sensibler Nerven scheint der Umstand hinzuweisen, daß Kammerwasser sowohl die capillarerweiternde Substanz der Rückenmarkswurzeln wie auch die des Kammerwassers selbst abbaut.

Ob die capillarerweiternde Substanz auch im Kammerwasser gesunder menschlicher Augen vorkommt, läßt sich aus den bisherigen Versuchen nicht mit Sicherheit entscheiden. Die in je einem Fall vorgenommene Auswertung gegen Ringersche Lösung und Rinderkammerwasser hatte ein ganz schwach positives Ergebnis. Rinderkammerwasser selbst verhielt sich immer negativ, zwischen nativen und erhitzten Proben fehlte jeder Unterschied. Da das Kammerwasser gesunder menschlicher Augen nur minimale Reaktionen ergab, so kann es zur Kontrolle für die Untersuchung von Kammerwasser glaukomkranker Augen notfalls auch durch Ringersche Lösung ersetzt werden. Hinsichtlich der quantitativen Verhältnisse sei noch erwähnt, daß die Aktionssubstanz der sensiblen Nerven nicht hätte nachgewiesen werden können, wenn sie in einer ähnlichen Konzentration im Kammerwasser vorhanden wäre.

wie das Acetylcholin. Es wird dabei angenommen, daß die Rückenmarkswurzeln ihre Aktionssubstanz in gleicher Konzentration enthalten.

Kontrollversuche schlossen einen Einfluß der verwendeten Lokalanaesthetica auf die Capillarreaktion des Kaninchenohres aus. Vor den Punktionen waren mit Ausnahme eines Falles (Tabelle 2, Kr.-Gesch. Nr. 1275/54) keinerlei Miotica angewandt worden.

Besprechung und Zusammenfassung

1. Das Kammerwasser von Augen, die an einfachem Glaukom erkrankt sind, enthält eine capillarerweiternde Substanz, die eine Rötung des Kaninchenohres nach subcutaner Injektion bewirkt, wenn vorher die sensiblen Nervenfasern durchtrennt worden waren. Im Kammerwasser gesunder Augen fehlt diese Substanz weitgehend oder vollständig. Wenn auch bisher beim einfachen Glaukom klinisch keine sicheren Zeichen von Gefäßerweiterungen gefunden wurden, so lassen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse doch daran denken, daß bei dieser Krankheit entweder Capillardilatationen vorhanden sind aber nicht erfaßt wurden oder aus unbekannten Gründen nicht auftreten.

2. Das Kammerwasser von Augen, die an inflammatorischem Glaukom erkrankt sind, enthält ebenfalls mehr von der capillarerweiternden Substanz als Kammerwasser normaler Augen. Im Vergleich zu Kammerwasser von Augen, die an einfachem Glaukom erkrankt sind, wirkt es aber nicht stärker capillarerweiternd, sondern im Durchschnitt sogar schwächer. Diese unerwartet schwache Reaktion kann mit Wahrscheinlichkeit auf einen enzymatischen Abbau der capillaraktiven Substanz des Kammerwassers in vivo bezogen werden.

3. Eine gewisse Menge dieses Fermentes, das die capillarerweiternde Substanz abbaut, ist auch im Kammerwasser von Augen, die an einfachem Glaukom erkrankt sind, vorhanden, denn nur erhitzte nicht aber native, längere Zeit sich selbst überlassene Proben wirken capillarerweiternd. Daß auch normales Kammerwasser das Ferment enthält, folgt aus anderen Versuchen[21].

4. Der im Kammerwasser aufgefundene Faktor darf mit Vorbehalt als die Erregungssubstanz der sensiblen Nerven angesprochen werden. Bei der antidromen Aktion der sensiblen Nerven des Auges, etwa bei Axonreflexen, könnte der Erregungsstoff von den Nervenendigungen aus in das Kammerwasser diffundieren.

5. Daß die inflammatorischen Zeichen des akuten Glaukoms mit der antidromen Aktion der sensiblen Nerven im Bereich der vorderen Augenkammer — also etwa mit Axonreflexen — in Zusammenhang stehen, ist durch die vorliegenden Untersuchungen sehr unwahrscheinlich geworden.

Literatur

[1] Ambache, N. (London): 20. Internat. Physiol. Congr. Brüssel, Juli/August 1956. — [2] Bloomfield, S.: Arch. of Ophthalm. **37**, 608 (1947). — [3] Böck, J., u. H. Hellauer: Graefes Arch. **154**, 268 (1953). — [4] v. Euler, U. S., and J. H. Gaddum: J. of Physiol. **72**, 74 (1931). — [5] Florey, E.: Z. vergl. Physiol. **33**, 327 (1951). — Pflanzenschutzberichte **7**, 81 (1951). — [6] Florey, E., u. H. McLennan: Naturwiss. **42**, 561 (1955). — [7] Foerster, O.: Leitungsbahnen des Schmerzgefühls und die chirurgische Behandlung der Schmerzzustände: Sonderband zu Bruns' Beiträgen zur klinischen Chirurgie. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1927. [8] Grosz, St. de: Ophthalmologica (Basel) **119**, 281 (1950). — [9] Häusler, H. F., u. H. F. Hellauer: Wien. med. Wschr. **1950**, 40. — [10] Hellauer, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **219**, 234 (1953). — Vortrag am Deutschen Physiologentag, Graz 1955. — [11] Hellauer, H., u. K. Umrath: Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **1**, 424 (1947). — [12] Hellauer, H., and K. Umrath: J. of Physiol. **106**, 20 P (1947). — Pflügers Arch. **249**, 619 (1948). — [13] Holton, F. A., and P. Holton: J. of Physiol. **126**, 124 (1954). — [14] Lewis, Th., and H. M. Marvin: J. of Physiol. **62**, 19 P (1926). — [15] Matteucci, P., et E. Carusi: Ann. d'Ocul. **180**, 671 (1947). — [16] Pernow, B.: Acta physiol. scand. (Stockh.) **29** Suppl. 105. — Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **7**, 59 (1955). — [17] Umrath, K.: Z. vergl. Physiol. **33**, 457 (1951). — [18] Umrath, K.: Pflügers Arch. **258**, 230 (1953). — [19] Umrath, K.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **219**, 148 (1953). — [20] Umrath, K., u. H. Hellauer: Pflügers Arch. **250**, 737 (1948). — [21] Umrath, K., u. H. Hellauer: Pflügers Arch. **262**, 121 (1956). — [22] Unger, G.: C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 620 (1935).

Prof. Dr. J. Böck, Wien I, Stadiongasse 2;
Prof. Dr. K. Umrath, Graz, Hochsteingasse 59;
Dr. H. Hellauer, Bad Hall, Oberösterreich, Paracelsus-Institut

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 88—104 (1957)

Aus der Universitäts-Augenklinik München
(Direktor: Prof. Dr. W. Rohrschneider)

Elektroschock und Augenbinnendruck

I. Mitteilung
Die Bedeutung des peripheren Krampfgeschehens für Änderungen des Augendruckes*

Von

H. J. Küchle und W. Rohrschneider

Mit 4 Textabbildungen

A. Einleitung und Fragestellung

Seit der Einführung der Elektroschockbehandlung in die Therapie psychiatrischer Erkrankungen durch Cerletti und Bini haben sich mehrere Autoren auch mit den Wirkungen des Elektroschocks (ES) auf das Auge befaßt und dabei vor allem dem Verhalten des Augenbinnendruckes Beachtung geschenkt. Während Leroy im Anschluß an die Krampfphase eine beträchtliche Erhöhung des intraocularen Druckes fand, die er auf eine Reizung vegetativer Zentren des Hypothalamus zurückführte, beobachtete Ehrhardt als Folge des ES eine nachhaltige Senkung des Augenbinnendruckes, deren Ursache er in einer Massagewirkung der krampfenden Augenmuskeln auf den Augapfel erblickte. In eigenen Untersuchungen [Rohrschneider (1), (2) und Elbracht] sahen wir in 57 Versuchen an 26 augengesunden geisteskranken Menschen in der Mehrzahl der Fälle die Beobachtung Ehrhardts grundsätzlich bestätigt; hielten aber, wie später noch zu begründen sein wird, seine rein mechanische Erklärung dieses Phänomens für wenig überzeugend. Wir haben uns daher seit 1951 in vorwiegend experimentellen Untersuchungen am Kaninchen weiterhin eingehend mit der Frage der Wirkung des ES auf den Augenbinnendruck beschäftigt. Dabei stellte sich heraus, daß die aufgegriffene Fragestellung wesentlich komplexer war als wir ursprünglich vermutet hatten und daß die Auseinandersetzung mit diesem Problem immer wieder neue Versuchsanordnungen erforderte, die sich mit den mannigfachen Möglichkeiten der Beeinflußbarkeit des Augenbinnendruckes und den Mechanismen seiner Regulation zu befassen hatten. Wie kompliziert die Verhältnisse auf diesem Gebiet in Wirklichkeit sind, zeigt nichts eindrucksvoller als die einander widersprechenden Beobachtungen aller Autoren, die sich schon vor uns und seit 1951 unabhängig von uns mit der Frage des Ein-

* Mit Unterstützung der Friedrich-Baur-Stiftung.

flusses des ES auf den Augenbinnendruck befaßt haben und deren Bemühen um eine — oft allerdings nur hypothetische — Erklärung ihrer Untersuchungsbefunde die Vielgestaltigkeit des Problems nur allzu deutlich erkennen läßt (Tabelle 1).

Wenn wir im folgenden unsere eigenen umfangreichen Untersuchungsergebnisse mitteilen, so hoffen wir, damit einen weiteren Beitrag zur Frage der Wirkung des ES auf den Augenbinnendruck liefern und zugleich auch einen Teil der Widersprüche zwischen den verschiedenen Auffassungen anderer Autoren klären zu können. Weiterhin scheinen uns die eigenen Beobachtungen über den Rahmen der engeren Fragestellung hinaus gewisse Einblicke in das komplexe Zusammenwirken eines Teiles jener Faktoren zu vermitteln, die den intraocularen Druck beeinflussen und für seine Regulation von Bedeutung sind.

Tabelle 1

Autor	Untersuchungsgut	Elektroschockwirkung auf den Augendruck	Ursache der Druckänderung
Leroy 1947	Mensch	Drucksteigerung	elektrische Zwischenhirnreizung
Ehrhardt 1948	Mensch	Drucksenkung	Massagewirkung der äußeren Augenmuskeln
Barreiro-Saavedra 1950	Mensch	Drucksteigerung	Krampf der äußeren Augenmuskeln
McClellan, Mills und Markson 1950	Mensch	Drucksteigerung	
Rohrschneider und Elbracht 1951	Mensch	Drucksenkung	peripheres Krampfgeschehen
Arstikaitis und Hodgson 1952	Mensch	Drucksteigerung	Gefäßirritation
Nakaji 1953	Mensch und Kaninchen	Drucksteigerung	Adaptationssyndrom
Venturi und Pacifico 1954	Mensch	Drucksteigerung	Blutdruckanstieg
Sánchez und Barcia Salorio 1954	Kaninchen	zuerst Drucksteigerung dann Drucksenkung	elektrische Hirnreizung
Mather, Shuman und Harrison 1954	Mensch	Drucksenkung	humoral-osmotische Vorgänge im Auge
	Mensch curarisiert	Drucksteigerung	
	Mensch curarisiert und Eseringaben	zuerst Drucksteigerung dann Drucksenkung	
Damiani 1955	Kaninchen	Drucksenkung	elektrische Reizung der Hirnrinde mit Dämpfung des Zwischenhirns

B. Methodische Vorbemerkungen

Die Untersuchungen wurden an ausgewachsenen Kaninchen beiderlei Geschlechtes und verschiedener Rassen (Gewicht 2500—4000 g) durchgeführt. Weiterhin wurden in den Jahren 1953 und 1954 auch eine Reihe von Patienten der Universitäts-Nervenklinik München (Direktor Prof. Dr. K. Kolle) in die Versuche einbezogen. Der Augenbinnendruck wurde stets tonometrisch ermittelt (Schiøtz-Tonometer, 7,5 g Belastung). Von manometrischen Untersuchungen wurde Abstand genommen, weil zu erwarten war, daß die in die Vorderkammer eingeführte Kanüle während des Elektrokrampfes aus dem Auge herausgerissen oder zumindest so verschoben werden mußte, daß anschließende Meßergebnisse nicht mehr verwertbar sein würden. Außerdem kam es bei mehreren Versuchsanordnungen darauf an, den Augendruck über längere Zeiträume zu messen oder an demselben Tier Versuche verschiedener Art (Kreuzteste) vorzunehmen, für die ebenfalls manometrische Messungen unzweckmäßig erschienen. Bei den durchgeführten tonometrischen Untersuchungen war allerdings zu berücksichtigen, daß diese Untersuchungsmethode vor allem im Tierversuch mit einer relativ großen Fehlerquelle behaftet ist. Bei eigenen, in dieser Richtung durchgeführten Voruntersuchungen (Rohrschneider und Küchle) betrug der methodische Meßfehler der Tonometrie am Kaninchenauge $\pm$ 2 Teilstriche und am menschlichen Auge $\pm$1 Teilstrich. Bei der Beurteilung sämtlicher Untersuchungsergebnisse kam dieser Fehler stets zur Berücksichtigung, und es wurden nur solche Meßwerte als Zeichen einer Augendruckänderung angesehen, die von den an jedem Versuchstier vorher ermittelten Ausgangswerten um mehr als $\pm$ 2 Skalenteilstriche des Tonometers abwichen. Sämtliche Meßwerte wurden stets in Teilstrichen und nicht in mm Hg angegeben (vgl. Rohrschneider und Küchle). Etwaige Drucksenkungen durch Massagewirkung wurden dadurch vermieden, daß zwischen den einzelnen Messungen genügend große Pausen eingeschaltet wurden.

Zur Erzeugung des ES benutzen wir das Schockgerät „Impulsator" der Atlaswerke. Dieses Gerät arbeitet bei einer Spannung von 220 V mit einer konstanten Stromstärke von 750 mA und ermöglicht eine Dosierung der zur Anwendung kommenden Strommengen durch Variation der Zeitdauer des Stromflusses (Dosis 1 = 0,07 sec bis Dosis 11 = 1,12 sec). Da die Krampfschwelle nicht nur von Tier zu Tier verschieden hoch ist (Kreienberg und Ehrhardt), sondern sich auch an demselben Individuum nach wiederholter ES-Einwirkung zu erhöhen pflegt (Koch), mußte zur Auslösung des stets beabsichtigten kompletten Schocks [Reizzuckung, kurze tonische und anschließende klonische Krampfphase von mindestens 15 sec Dauer (Kreienberg und Ehrhardt)] die Stromdosis von Fall zu Fall variiert werden. Dabei wurde in folgender Weise vorgegangen: Die angefeuchteten Elektroden wurden bitemporal an der ebenfalls angefeuchteten Kopfhaut angelegt und dann Stromdosis 3 (0,12 sec) bei kleineren und Stromdosis 5 (0,21 sec) bei größeren Tieren appliziert. Kam es danach — was nur selten der Fall war — nicht zum Vollbild des Schocks sondern nur zu einem inkompletten Schockbild (Fehlen motorischer Erscheinungen, abortive tonische Krampfphase oder nur vereinzelte klonische Zuckungen), so wurden unter Steigerung der Stromdosis so lange weitere Strommengen verabfolgt, bis der oben definierte komplette Schock eintrat. Dies wurde immer — wenn auch manchmal erst mit Stromdosis 10 (0,85 sec) oder 11 [(1, 12 sec)] — erreicht. Die erste Druckmessung nach der Stromapplikation wurde möglichst sofort, also noch während der tonischen Krampfphase, durchgeführt, in welcher die Tonometrie relativ gut möglich ist, weil die Augen zu diesem Zeitpunkt meist starr geradeaus gerichtet sind und ruhig gehalten werden. Während der anschließenden klonischen Phase ist dagegen eine genügend exakte Druckmessung wegen der Deviation und der nystagmischen Zuckungen der

Bulbi im allgemeinen Krampf kaum möglich. Weitere Messungen wurden unmittelbar nach dem Abklingen der klonischen Krampfphase innerhalb der ersten 10 min nach dem ES und dann während einer weiteren Stunde in Abständen von jeweils 5 und später 10 min vorgenommen. Die Tonometrie wurde in den meisten Versuchen so lange fortgesetzt, bis der vor Versuchsbeginn stets bestimmte Ausgangswert wieder erreicht war und während einiger weiterer Messungen konstant blieb. In Ausnahmefällen mit stark verzögerter Drucknormalisierung wurde der Versuch nach 2—3 Std abgebrochen. Bei einer größeren Anzahl von Tieren führten wir während der ersten 15 min nach dem ES auch regelmäßige Messungen der Pupillenweite mit Hilfe des Pupillometers nach Haab durch. — Weitere fur das Verständnis gewisser Versuchsanordnungen wichtige methodische Hinweise finden sich jeweils in den betreffenden Abschnitten der Arbeit.

C. Einzelne Versuchsanordnungen und ihre Ergebnisse

1. Der Einfluß des Elektroschocks auf den Augenbinnendruck

In der vorstehend geschilderten Weise wurde die Wirkung des ES auf den Augenbinnendruck von 62 Kaninchen untersucht. Dabei wurden tonometrische Druckmessungen an insgesamt 120 gesunden Augen vorgenommen. Da die hierbei erhaltenen Ergebnisse aus räumlichen Gründen nicht in allen Einzelheiten wiedergegeben werden können, seien sie in einer tabellarischen Übersicht (Tabelle 2) summarisch mitgeteilt und anhand einzelner typischer Kurvenbeispiele (Abb. 1a—f) erläutert.

Tabelle 2

Verhalten des Augenbinnendruckes nach dem Elektroschock	Anzahl der Kaninchen	Zahl der untersuchten Augen
Insgesamt untersucht . .	62	120 (= 100%)
Davon:		
Drucksenkung	37	71 (= 59%)
keine Druckänderung .	17	33 (= 27%)
Drucksteigerung . . .	8	16 (= 14%)

Wie aus der Tabelle hervorgeht, kam es bei knapp zwei Drittel aller Tiere (59% der untersuchten Augen) als Folge der ES-Wirkung zu einer deutlichen Senkung des Augenbinnendruckes. Diese trat meist innerhalb der ersten 10 min nach dem Schock ein (Abb. 1a—c) und dauerte in der Mehrzahl der Fälle 20—30 min an, um danach wieder den vor Versuchsbeginn gefundenen Ausgangswerten Platz zu machen.

Eine typische Druckkurve dieser Art ist in Abb. 1a am Beispiel von Tier-Nr. 61 (Versuch 72) wiedergegeben. Seltener wurde bereits während der tonischen Krampfphase ein schlagartiger, extrem starker Druckabfall beobachtet (Abb. 1b); in anderen Fällen erfolgte die Rückkehr des Augenbinnendruckes zum Ausgangswert erst nach etwa einer Stunde (Abb. 1c), nur ganz selten noch später.

Bei etwa einem Viertel der untersuchten Kaninchen (27% der tonometrierten Augen) kam es im Anschluß an den ES zu keiner deutlichen Änderung des Augenbinnendruckes. Im Zusammenhang mit dieser Feststellung ist jedoch darauf hinzuweisen, daß bei der von uns gewählten Art der Auswertung tonometrischer Meßergebnisse (methodischer Meßfehlerbereich ± 2 Skalenteilstriche) geringere Augendruckänderungen nicht erfaßt werden, weil sie noch in den Fehlerbereich hineinfallen.

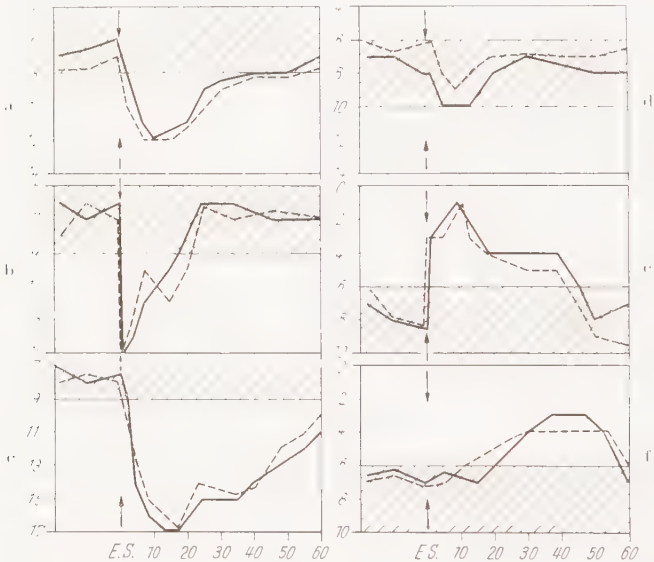


Abb. 1a—f. Wirkung des Elektroschocks auf den Augenbinnendruck von Kaninchen. Ordinate: Zeigerausschlag des Tonometers in Skalenteilstrichen. Abszisse: Zeit nach dem ES in Minuten. ↑ ES: Zeitpunkt des Elektroschocks, ——— rechtes Auge, - - - - - linkes Auge, schraffiert: Bereich des methodischen Meßfehlers. *a* Kaninchen 61 (Versuch 72); *b* Kaninchen 30 (Versuch 271); *c* Kaninchen 46 (Versuch 143); *d* Kaninchen 31 (Versuch 269); *e* Kaninchen 59 (Versuch 248); *f* Kaninchen 73 (Versuch 41)

Damit ist es möglich, daß in dieser Gruppe „ohne Druckänderung" einige Tiere enthalten sind, bei denen es in Wirklichkeit nach der ES-einwirkung auch zu gewissen Tensionsschwankungen gekommen ist. Trotzdem haben wir, um zu weitgehend zuverlässigen Untersuchungsergebnissen zu kommen, in allen Fällen, in denen sich die Druckschwankungen in einem Bereich von ± 2 Teilstrichen um den Ausgangswert bewegten, unter bewußtem Verzicht auf die Erfassung kleinerer, zwar möglicher, aber nicht sicher erwiesener Tensionsänderungen diese grundsätzlich unberücksichtigt gelassen. Der in Abb. 1d dargestellte Verlauf einer Druckkurve kann hierfür als Beispiel dienen.

Untersucher, die der Verwertbarkeit tonometrischer Meßergebnisse am Tierauge weniger kritisch als wir gegenüberstehen, würden in diesem

Falle eine Drucksenkung konstatieren, die uns zwar möglich aber nicht erwiesen erscheint, weil der niedrigste Druckwert nach dem ES nur 2 Teilstriche unter dem geringsten Druckwert der Vormessung liegt und damit noch in den Bereich des methodischen Meßfehlers fällt. Aus diesem Grunde ordneten wir ein solches Untersuchungsergebnis der Gruppe „keine Druckänderung" zu.

In einer kleineren Zahl der Fälle (14% der untersuchten Augen) fand sich schließlich im Anschluß an den ES ein ganz eindeutiger Anstieg des intraocularen Druckes. Diese Tensionssteigerung trat entweder sofort, also noch während der tonischen Krampfphase (Abb. 1e) oder aber nach anfänglichem unauffälligem Druckverhalten erst 15 min bis 25 min nach dem ES auf (Abb. 1f). Alle beobachteten Druckanstiege dauerten meist 20—30 min, höchstens aber 45 min an und waren später wieder von normalen Druckwerten gefolgt.

Wenn wir unsere bisherigen Beobachtungen an einem größeren Tiermaterial zusammenfassen, so kommen wir zu dem recht auffälligen Ergebnis, daß es im Anschluß an einen ES am gesunden Kaninchenauge in der Mehrzahl der Fälle zu einem vorübergehenden Abfall des Augenbinnendruckes kommt, daß aber eine Änderung der Tension auch ausbleiben oder sogar eine erhebliche Steigerung des intraocularen Druckes auftreten kann. Beide Augen desselben Tieres zeigten dabei stets ein gleichartiges Verhalten. Wir können damit in erster Linie die Beobachtungen jener Autoren bestätigen, die eine augendrucksenkende Wirkung des ES feststellten, müssen aber betonen, daß wir die von zahlreichen anderen Untersuchern (s. Tabelle 1) gefundene Augendrucksteigerung im Anschluß an einen ES in einer kleineren Zahl von Fällen ebenfalls gesehen haben. Für die Art des Augenbinnendruckverhaltens spielen dabei, wie die sorgfältige Aufschlüsselung unseres Tiermaterials nach den verschiedensten Gesichtspunkten ergab, verabfolgte Stromdosis, Alter, Geschlecht und Rasse (Fellfarbe) der Tiere sowie jahreszeitliche oder witterungsbedingte Einflüsse keine erkennbare Rolle.

Wenn wir uns nunmehr der schwierigen Frage nach der Ursache der im Gefolge des ES auftretenden vorübergehenden Änderungen des intraocularen Druckes zuwenden, so erscheint uns zunächst einmal die Vorstellung von Ehrhardt und Barreiro-Saavedra, daß der Krampf der äußeren Augenmuskeln die Änderung des Augenbinnendruckes bewirke, sehr fragwürdig. Einmal spricht der protrahierte Verlauf der Tensionsänderung und ihr manchmal erst relativ spätes Auftreten (vgl. z.B. Abb. 1f) gegen eine solche Annahme und zum zweiten dürfte eine so einfache, rein mechanische Vorstellung bei dem sehr komplexen Geschehen der durch den ES im Organismus ausgelösten Vorgänge sicher unzureichend sein. Wir selbst [Rohrschneider (2)] haben schon früher

die Frage aufgeworfen, ob für die meist nach dem ES zu beobachtende Augendrucksenkung die durch den Stromdurchgang im ZNS hervorgerufenen Vorgänge oder aber das periphere Krampfgeschehen in der Muskulatur verantwortlich zu machen sei. Wenn die forcierte Muskeltätigkeit für eine Erniedrigung des intraocularen Druckes von Bedeutung sein sollte, so wäre zu erwarten, daß eine Drucksenkung auch dann auftreten würde, wenn die Muskeltätigkeit auf andere Weise als durch den ES erheblich gesteigert wird und daß der Tensionsabfall andererseits ausbleiben müßte, wenn der ES nach vorheriger Anwendung muskellähmender Substanzen ausgelöst wird.

Wir haben daher im weiteren Fortgang unserer Untersuchungen zur Klärung dieser Fragen das Verhalten des Augenbinnendruckes bei extrem forcierter Muskelarbeit (Ermüdungsversuch) und im Anschluß an den ES nach vorübergehender völliger Ausschaltung der quergestreiften Muskulatur studiert.

2. *Das Verhalten des Augenbinnendruckes bei extrem forcierter Muskelarbeit*

Methodische Vorbemerkungen. Die Untersuchungen wurden an 8 Kaninchen durchgeführt. Nach vorheriger Druckmessung (Ermittlung der Ausgangswerte) 3—5 min schwere Muskelarbeit bis zur Erschöpfung mit anschließender erneuter Tonometrie; direkt danach Wiederholung des Ermüdungsversuches mit darauffolgender weiterer Druckmessung in Abständen von je 5—10 min über einen

Tabelle 3[1]

Tier-Nr. Versuchs-Nr.	Auge R L	Zeigerausschlag des Tonometers: vor Versuchsbeginn	Minuten nach Ende des 1. Ermüdungsversuchs: 1	5	10	15	20	25	30	35	45	60	80
K. 10	R. A.	9—11	*19*	*16*	*16*	*16*	*16*	*20*		*20*			
V. 15	L. A.	9—11	*19*	*18*	*17*	*18*	*18*	*17*		*18*			
K. 1	R. A.	6—8	*13*		*13*	*12*		6		7	7	8	
V. 17	L. A.	7—9	*14*		*15*	*16*		6		7	6	8	
K. 3	R. A.	6—8	*14*	*15*	*19*	*20*	*19*	*>20*	*>20*	*18*	*17*	*14*	10
V. 20	L. A.	7—8	*14*	*16*	*17*	*17*	*18*	*19*	*>20*	*18*	*15*	*11*	9
K. 74	R. A.	11	*16*		*17*	*17*		*16*		13	11	12	
V. 21	L. A.	11	*16*		*20*	*16*		*17*		13	12	11	
K. 11	R. A.	7—8	*12*		*16*		*13*	*14*	*14*		*11*	8	6
V. 33	L. A.	7—8	*14*		*17*		*14*	*15*	*14*		*11*	9	8
K. 74a	R. A.	7—9	*17*	*14*	*13*	11	11		9		6	6	7
V. 35	L. A.	8—10	*15*	*16*	*15*	*14*	*16*		*13*		9	9	9
K. 0	R. A.	7—9	*13*	*16*	*13*	*12*	*12*		*12*		10	8	6
V. 36	L. A.	7—10	12	*15*	*13*	*13*	*14*		12		11	8	7
K. 72	R. A.	7—9	*13*	*16*	*15*	*18*		*16*		*20*	*13*	11	11
V. 38	L. A.	7—9	*13*	*17*	*17*	*19*		*19*		*20*	*17*	*14*	*14*

[1] Zahlen in Kursivschrift = sichere Augendruckänderung; Zahlen in Normaldruck = Druckwerte im Bereich des methodischen Meßfehlers.

Zeitraum von 40—80 min. Da uns ein Laufkäfig nicht zur Verfügung stand, wurde die forcierte Muskelarbeit durch Festhalten der Tiere an den Hinterläufen provoziert, eine Maßnahme, die zu Flucht- und Befreiungsbewegungen führt, welche mit großer Heftigkeit bis zur völligen körperlichen Erschöpfung fortgesetzt werden. Als Kriterium für die getätigte maximale Muskelarbeit wurde die vollständige Erschlaffung der Tiere am Ende der Prozedur angesehen („Ermüdungsversuch").

Versuchsergebnis. Die bei diesen Versuchen erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Wie aus der vorstehenden Tabelle zu ersehen ist, trat bei allen 8 Tieren im Anschluß an die Muskelarbeit eine erhebliche bis maximale Senkung des Augenbinnendruckes auf, die sofort nach Beendigung des ersten Ermüdungsversuches nachweisbar war, meist innerhalb der ersten 10 min ihr Maximum erreichte und stets längere Zeit (20—60 min) andauerte. Die in einem Falle (Tier 3, Versuch Nr. 20) besonders lange Zeit anhaltende Augendrucksenkung ist in Abb. 2 dargestellt. Aus dieser Abbildung geht gleichzeitig hervor, daß sich hier (wie auch in allen anderen Fällen) in einem mehrere Tage vorher durchgeführten Leerversuch (Druckmessung in gleichen Zeitabständen ohne Ermüdungsversuch) die gefundenen Tonometerwerte stets in den Grenzen des methodischen Fehlerbereiches hielten.

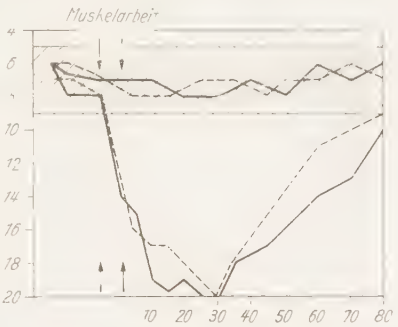


Abb. 2. Verhalten des Augenbinnendruckes im Leerversuch (oberes Kurvenpaar) und nach forcierter Muskelarbeit (↑ ↑) (unteres Kurvenpaar). Kaninchen 3. Versuch 20a und 20b. Art der Darstellung wie in Abb. 1

Von 4 Tieren, bei denen sowohl ein ES- als auch ein Muskelarbeitsversuch durchgeführt worden war, zeigten 3 in beiden Versuchsanordnungen eine deutliche, in der Art ihres Verlaufs sehr ähnliche Senkung des Augenbinnendruckes, während sich beim vierten nur nach der forcierten Muskelarbeit ein deutlicher Tensionsabfall einstellte.

Unsere Beobachtungen hinsichtlich einer deutlichen Augendrucksenkung im Anschluß an eine forcierte Muskeltätigkeit bestätigen die Ergebnisse anderer Autoren, die ebenfalls im Tierversuch sowie bei augengesunden oder glaukomkranken Versuchspersonen nach vermehrter Muskelarbeit einen mehr oder weniger deutlichen Abfall des Augenbinnendruckes feststellen konnten (Filatow, Jerschkowitsch und Chewalow; Filatow, Jerschkowitsch und Fischer; Saverucha und Tebenichina; Sédan).

Auf der Suche nach einer Erklärung für das Absinken des Augenbinnendruckes nach forcierter Muskeltätigkeit erhebt sich im Hinblick auf den in unseren Versuchen durch die schwere körperliche Anstrengung erzeugten kollapsartigen Zustand vor allem die Frage, ob hier nicht

eine allgemeine Blutdrucksenkung und kreislaufdynamische Vorgänge mit einem Versacken des Blutes in die Peripherie die entscheidende Rolle spielten. Über die Beziehungen zwischen Blutdruck und Augenbinnendruck bestehen zwar in dem bisherigen, sehr umfangreichen Schrifttum noch sehr unterschiedliche Auffassungen. An der Tatsache aber, daß vor allem plötzliche, erhebliche Änderungen des Blutdruckes ein gleichsinniges Verhalten des Augenbinnendruckes mit sich bringen, kann jedoch auf Grund zahlreicher experimenteller und klinischer Beobachtungen in dieser Richtung wohl kaum gezweifelt werden (Hippel und Grünhagen; Schultén, Wessely, Radnót u. v. a.). Damit liegt es sehr nahe, anzunehmen, daß ein plötzliches Absinken des Blutdruckes nach starker körperlicher Anstrengung (Fleisch, Zipf u. a.) mit einer erheblichen Blutverschiebung in die Peripherie zu einer mangelhaften Blutfülle des Auges und damit auch zu einem entsprechenden Abfall des Augenbinnendruckes führt. Nun wissen wir aber, daß plötzliche Blutdruckänderungen meist nur von sehr kurzer Dauer sind und normalerweise sehr schnell wieder durch gegenregulatorische Maßnahmen ausgeglichen werden und daß für Schwankungen des Augenbinnendruckes im Zusammenhang mit kurzfristigen Blutdruckänderungen das gleiche gilt. Ein derartiges synchrones Verhalten von Blutdruck und Augenbinnendruck geht aus den umfangreichen und exakten Tierversuchen Wesselys und entsprechenden klinischen Beobachtungen bei der orthostatischen Hypotonie (Radnót) eindeutig hervor. Eigene, orientierende Versuche über das Verhalten des Augenbinnendruckes des Kaninchens während und nach dem orthostatischen Kollaps zeigten gleichartige Ergebnisse: Nach einigen Minuten senkrechter Körperhaltung sinkt der Augenbinnendruck deutlich ab, wenige Minuten nach der horizontalen Lagerung kehrt er jedoch schnell wieder zum vorherigen Ausgangswert zurück (Abb. 3).

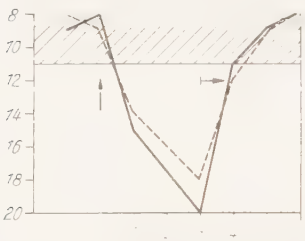


Abb. 3. Augenbinnendruck des Kaninchens im orthostatischen Kollaps. ↑ Aufrechte Körperhaltung, → normale Körperhaltung. Art der Darstellung wie in Abb. 1

Derartige Beobachtungen sprechen einerseits dafür, daß auch für den anfänglichen Abfall des Augenbinnendruckes nach schwerer Muskelarbeit das plötzliche Absinken des Blutdruckes im Kollapsstadium eine erhebliche Rolle spielen mag; sie vermögen jedoch andererseits nicht zu erklären, weshalb die Augendrucksenkung längere Zeit (bis zu 60 min) anhält und damit noch zu einem Zeitpunkt besteht, in dem sich die Blutdruckverhältnisse längst wieder normalisiert haben. Dies läßt daran denken, daß außer dem Kreislaufgeschehen noch andere Vorgänge, die mit der vermehrten Muskeltätigkeit direkt in Zusammenhang stehen,

für das erwähnte eigenartige Verhalten des Augenbinnendruckes von Bedeutung sein müssen. So haben Filatow, Jerschkowitsch und Chewalow bereits angenommen, daß es durch die Muskelarbeit zur Bildung augendrucksenkender Substanzen kommt und diese Anschauung durch entsprechende experimentelle Untersuchungen (Serumübertragungsversuche) zu beweisen versucht. Hierauf wird später (s. II. Mitteilung) noch näher einzugehen sein.

Das im Zusammenhang mit den Ermüdungsversuchen über die Beziehungen zwischen *Blutdruck* und *Augenbinnendruck* Gesagte gilt in gleicher Weise natürlich auch für die Verhältnisse beim *Elektroschock*. Wie wir auf Grund sehr exakter Versuche an Hunden und Kaninchen wissen, kommt es während des Stromdurchganges durch den Schädel und in der anschließenden Krampfphase zu erheblichen Blutdruckänderungen (zuerst Blutdrucksenkung, dann Blutdrucksteigerung), denen jedoch bereits innerhalb weniger Minuten wieder eine Normalisierung der Blutdruckverhältnisse folgt (Hildebrandt; Kreifnberg und Ehrhardt; Brown, Brown und Hines; Piette). Wieweit solche schnell ablaufenden Blutdruckänderungen für Schwankungen des Augendruckes während des Elektrokrampfes von Bedeutung sein mögen, läßt sich wegen der zu diesem Zeitpunkt technisch meist nicht einwandfrei möglichen Tonometrie nicht ganz sicher entscheiden. Andererseits aber fanden sich bei unseren Versuchen (Tabelle 2, Abb. 1a—f) bei fast allen Tieren auch dann noch protrahiert verlaufende, deutliche Augendruckschwankungen, wenn nach den Angaben der eben genannten Autoren schon längst wieder normale Blutdruckverhältnisse bestehen. Eine entscheidende Bedeutung von Blutdruckschwankungen für das Zustandekommen der Augendruckänderungen nach dem ES. für die sich Venturi und Pacifico ausgesprochen haben, möchten wir daher nicht als gegeben annehmen. Auch in unseren auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen am Menschen haben sich keine eindeutigen Beziehungen zwischen dem Verhalten von Augendruck und Blutdruck nach dem ES finden lassen [Rohrschneider (2) und Elbracht].

In diesem Zusammenhang sei weiterhin erwähnt, daß hinsichtlich des Einflusses des ES auf die Durchblutung verschiedener Körpergebiete die Auffassungen einzelner Untersucher in erheblichem Gegensatz zueinander stehen. Während Kreienberg und Ehrhardt, Hildebrandt und auch Piette nach dem ES eine deutlich vermehrte Hirndurchblutung feststellen konnten, fanden Scholz und Jötten lang anhaltende Spasmen mit nachfolgender beträchtlicher Hirnanämie. Weiterhin beobachtete Milch sofort nach der Stromeinwirkung eine deutliche Verengerung der Netzhautgefäße, die Friemann jedoch nicht bestätigen konnte. Auch wir haben uns bei unseren ES-Versuchen am Kaninchen nicht von eindeutigen Kaliberänderungen der Netzhautgefäße während

oder nach dem ES überzeugen können. Die Annahme, daß plötzliche Durchblutungsänderungen des Gehirns oder Auges während des Stromdurchflusses oder nach diesem für die später auftretenden Veränderungen des Augendruckes von entscheidender Bedeutung seien (Arstikaitis und Hodgson), kann damit, solange die Frage des ES-Einflusses auf die Durchblutung von Zentralnervensystem und Auge noch nicht eindeutig entschieden ist, kaum als ausreichend fundiert angesehen werden.

3. Die Wirkung des Elektroschocks auf den Augenbinnendruck nach Muskellähmung

Zur weiteren Klärung der Frage, ob das periphere Krampfgeschehen in der Muskulatur für die nach dem ES häufig zu beobachtende Senkung des Augenbinnendruckes von Bedeutung ist, wurde dessen Verhalten nach der Lähmung der quergestreiften Muskeln durch den o-kresyl-Glycerinäther Myanesin, der uns in dem deutschen Präparat BYK M 1 (Chem. Fabrik BYK-GULDEN Lomberg, Konstanz) zur Verfügung stand, untersucht. Diese Substanz greift im Gegensatz zum Curare nicht an der neuromuskulären Endplatte, sondern an den Zwischenneuronen insbesondere des Rückenmarks und des Hirnstammes an (Hennemann, Kaplan und Unna; Killian und Maurath; Bárany; Sysi u. a.) und läßt dabei trotz völliger Muskelerschlaffung die Atmung im wesentlichen unbeeinträchtigt. Da andere muskellähmende Substanzen (z. B. Curare) und auch ganglienblockierende Mittel sowohl den Blutdruck als auch den Augenbinnendruck zu senken vermögen [Wessely (1); Kirby; Drucker, Sadove und Unna; Campan und Couadau u. a.] und da außerdem zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Versuche (1951) bereits die blutdrucksenkende Wirkung des Myanesin bekannt war (Ginzel, Mayrhofer und Chott; Ginzel), war es zur Vermeidung späterer Fehlbeurteilungen notwendig, zuerst zu prüfen, ob dieses Muskelrelaxans ebenfalls eine Wirkung auf den Augenbinnendruck ausübt.

Entsprechende Versuche wurden an 15 Kaninchen durchgeführt. Zur Erzielung einer völligen Muskelerschlaffung erwies sich eine Dosis von 125 mg Myanesin je Kilogramm Körpergewicht als zweckmäßig; das Präparat BYK M 1 wurde hierzu in 5%iger wäßriger Lösung (2,5 cm³/kg Körpergewicht) ganz langsam (2 cm³/min) in die Ohrvene injiziert. Während der Injektion tritt nach vorübergehend verlangsamter und flacher Atmung und gelegentlich anfangs vermehrter, rigorartiger Muskelsteife bald eine völlige Muskelerschlaffung ein, die 10—20 min bestehenbleibt und dann allmählich wieder einer Rückkehr der Spontanmotilität Platz macht.

Laufende Kontrollen des Augenbinnendruckes zeigten, daß Myanesin bei 14 von 15 Tieren zu einer deutlichen, teils sogar sehr erheblichen Senkung des intraocularen Druckes führte, die stets innerhalb der ersten 10 min nach Beendigung der Injektion eintrat, nach unterschiedlichen

Zeiträumen (5—135 min) ihr Maximum erreichte und dann allmählich (manchmal erst nach mehreren Stunden) wieder von einer Normalisierung des Augendruckes gefolgt wurde. Diese Beobachtungen, die inzwischen durch ähnliche Untersuchungen am Menschen bestätigt worden sind (Sysi, Avasthy), sprechen im Hinblick auf die längere Zeit anhaltende Augendrucksenkung dafür, daß für deren Zustandekommen neben dem nur vorübergehenden Blutdruckabfall und der auch nur kurze Zeit bestehenden Entspannung der äußeren Augenmuskeln noch andere Vorgänge von Bedeutung sein dürften (z. B. zentrale Wirkung durch elektive Blockierung der Schaltneuronen des Hirnstammes), auf die inzwischen auch Sysi und Bárany hingewiesen haben.

Die Feststellung eines augendrucksenkenden Myanesineffektes war für unsere Fragestellung deshalb besonders wichtig, weil sich aus ihr besondere Schwierigkeiten für die Beurteilung der ES-Wirkung auf den Augenbinnendruck von mit dieser Substanz vorbehandelten Tieren ergeben mußten. Da jedoch nicht damit gerechnet werden konnte, eine muskellähmende Substanz zu finden, die den Augenbinnendruck gänzlich unbeeinflußt lassen würde, entschlossen wir uns dennoch zur Durchführung der geplanten ES-Versuche nach vorheriger Anwendung von BYK M 1. Um eine möglichst zuverlässige Analyse hierbei auftretender Augendruckänderungen vornehmen zu können, wurden zu diesen Versuchen nur Tiere herangezogen, bei denen vorher die Myanesinwirkung auf den Augenbinnendruck und das Verhalten des intraocularen Druckes nach dem ES ohne vorherige Muskelerschlaffung untersucht worden waren.

Methodische Vorbemerkungen. Das Verhalten des Augenbinnendruckes nach dem ES und vorheriger Muskellähmung durch Myanesin wurde an 9 Kaninchen untersucht. Nach vorausgegangener Tonometrie (Bestimmung der Ausgangswerte) wurde in der oben beschriebenen Weise durch eine intravenöse Injektion von BYK M 1 eine völlige Muskelerschlaffung herbeigeführt und sofort anschließend nach nochmaliger Augendruckmessung die Strommenge appliziert, die im früheren ES-Versuch zum Krampf geführt hatte. Dabei kam es während des Stromflusses regelmäßig zu einer angedeuteten Zuckung, die nur den Bruchteil einer Sekunde anhielt; ein richtiger Muskelkrampf wurde in keinem Falle beobachtet. Anschließend wurde der Augenbinnendruck in üblicher Weise in regelmäßigen Abständen über einen längeren Zeitraum (mindestens 2 Std) gemessen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Die Übersicht (Tabelle 4) zeigt, daß es im Anschluß an den ES nach vorheriger Muskellähmung durch Myanesin bei 5 von 9 Kaninchen zu einer stets längere Zeit (60—150 min) anhaltenden deutlichen Senkung des intraocularen Druckes kam, die jedoch bei dieser Versuchsanordnung stets erst 20—60 min nach der Stromapplikation auftrat. Bei den übrigen 4 Tieren dieser Serie blieb der Augenbinnendruck während eines Beobachtungszeitraumes von 2—3 Std unverändert; die hier beobachteten Druckschwankungen bewegten sich im Bereiche des methodischen Meßfehlers.

Tabelle 4[1]

Tier-Nr. Versuchs-Nr.	Auge R/L	Zeigerausschlag des Tonometers											
		vorher	nach Myanesin	Minuten nach der Stromapplikation									
				5	10	20	30	40	60	80	100	120	150	180
K. 73	R. A.	7—8	7	7	7	6	6	7	*11*	*13*	*13*	*11*	10	10
V. 12	L. A.	7—8	8	6	7	7	7	9	*12*	*12*	*12*	*11*	10	10
K. 76	R. A.	7—8	10	7	7	7	7	7	7	7	8	7		
V. 13	L. A.	7—8	10	7	7	7	7	7	7	7	8	7		
K. 46	R. A.	7—8	8	8	10	*11*	*11*	*12*	*12*	*12*	*16*	*14*	10	6
V. 136	L. A.	7—8	8	8	10	*13*	*12*	*12*	*12*	*12*	*15*	*14*	8	8
K. 129	R. A.	7—8	9	10	10	10	10	10	10	10		9		8
V. 137	L. A.	7—8	10	10	10	8	8	8	9	9		8		8
K. 70	R. A.	8—10	10	11	10	10	12	10	*15*	*14*	*14*	*13*		
V. 138	L. A.	8—10	10	11	8	9	10	10	*15*	*13*	*12*	*12*		
K. 937	R. A.	9—10	10	10	10	10	*13*	*15*	*16*	*15*	*17*	*17*	*14*	*14*
V. 139	L. A.	9—10	10	12	12	12	*15*	*18*	*17*	*17*	*17*	*17*	*17*	*14*
K. 72	R. A.	10—11	12	11	10	13	11	10	*16*	*17*	*16*	*15*	*15*	
V. 140	L. A.	10—11	12	10	12	13	10	13	10	11	*15*	*17*	12	
K. 39	R. A.	8—9	10	10	10	6	8	10	10	11	11	9		
V. 141	L. A.	8—9	10	10	10	9	9	7	8	9	9	9	8	
K. 35	R. A.	fehlt												
V. 142	L. A.	8—9	9	9	10	10	10	10	9	9	9	10		

[1] Zahlen in Kursivschrift = sichere Augendruckänderung; Zahlen in Normaldruck = Druckwerte im Bereich des methodischen Meßfehlers.

Um die in der letzten Versuchsanordnung gemachten Beobachtungen analysieren zu können, war es notwendig, im Einzelfall die Ergebnisse der Vorversuche (ES ohne Muskelerschlaffung, Myanesinwirkung ohne zusätzliche Stromapplikation) am selben Tier zu berücksichtigen. Dabei bestanden bei jenen 5 Tieren, die im kombinierten Versuch eine Augendrucksenkung erkennen ließen, meist die in Abb. 4a an einem Einzelbeispiel wiedergegebenen Verhältnisse: Nach dem ES Drucksenkung, die wenige Minuten nach der Stromeinwirkung beginnt und etwa 20 bis 40 min andauert; nach Myanesinanwendung Druckabfall innerhalb der ersten 5 min, der 80—150 min anhält; nach dem ES und vorheriger Myanesinanwendung Senkung des intraocularen Druckes, die erst 20 bis 60 min nach der Stromapplikation eintritt und dann 60—150 min bestehenbleibt.

Das in Abb. 4a wiedergegebene typische Beispiel läßt erkennen, daß es nach der kombinierten Anwendung von Myanesin + ES nicht zu einem besonders starken Tensionsabfall in dem Sinne kam, daß sich etwa die drucksenkenden Effekte beider Maßnahmen addieren. Weiterhin zeigt sich, daß die Art der Drucksenkung (langes Anhalten) der nach

ausschließlicher Myanesinwirkung beobachteten entsprach, dabei allerdings auffallend spät eintrat.

Bei den 4 Tieren, welche im kombinierten Versuch eine Augendrucksenkung vermissen ließen, fanden sich die in Abb. 4b veranschaulichten Verhältnisse: Der ES oder die Myanesinanwendung allein führten wiederum zu dem nach diesen Maßnahmen mit großer Regelmäßigkeit beobachteten Augendruckverhalten (Tensionsabfall innerhalb der ersten 10 min, nach dem ES noch während der ersten Stunde, nach Myanesininjektion dagegen erst deutlich später abklingend); die gleichzeitige Anwendung beider Prozeduren jedoch ließ den Augenbinnendruck unbeeinflußt.

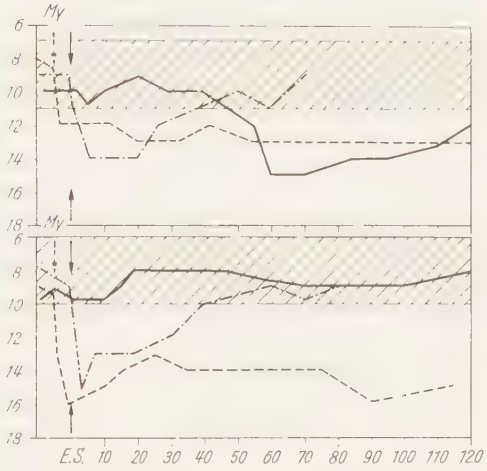


Abb. 4a u. b. Verhalten des Augenbinnendruckes von Kaninchen nach Elektroschock (— · — · —), unter Einwirkung von Myanesin (— — — —) und nach kombinierter Anwendung von Myanesin + Elektroschock (———). ↓ *My*: Zeitpunkt der Myanesininjektion; ↓ *ES*: Zeitpunkt des Elektroschocks. a Kaninchen 70, rechtes Auge; Versuch 155, 201 und 138; b Kaninchen 129, linkes Auge; Versuch 141, 161 und 137. Art der Darstellung wie in Abb. 1

Aus diesen beiden Arten des Augendruckverhaltens im Anschluß an den ES nach vorheriger Muskellähmung durch Myanesin geht trotz gewisser Schwierigkeiten einer genauen Analyse der sich hier auf den Augenbinnendruck auswirkenden Vorgänge eindeutig hervor, daß der ES beim Ausbleiben der durch ihn normalerweise hervorgerufenen Muskelkrämpfe seine augendrucksenkende Wirkung vermissen läßt. Im ersten Falle (Abb. 4a) ist der Tensionsabfall ein ausschließlicher Myanesineffekt, im zweiten (Abb. 4b) bleibt er trotz gleichzeitiger Gabe des muskellähmenden Wirkstoffes ganz aus. Man hat bei beiden Arten des Druckverhaltens vielmehr sogar den Eindruck, daß der ES nach vorheriger Muskellähmung zu einer Augendrucksteigerung führt, die sich zwar infolge der stark drucksenkenden Myanesinwirkung nicht ohne weiteres als solche zu erkennen gibt, die aber im ersteren Falle (Abb. 4a) zu einem verzögerten Auftreten des sonst frühzeitig nach BYK M1-Gaben beobachteten Tensionsabfalles führt und im zweiten (Abb. 4b) sogar den drucksenkenden Myanesineffekt gänzlich auslöscht. Die Annahme einer unter gewissen Bedingungen im Vordergrund stehenden augendrucksteigernden Wirkung des ES mag zwar vorerst noch als

unbewiesene Hypothese anmuten, wird aber später (III. und IV. Mitteilung) noch eine ausreichend fundierte experimentelle Bestätigung finden.

Die Frage, weshalb unter dem Einfluß von Myanesin die augendrucksenkende Wirkung des ES ausbleibt oder sich sogar in einen gegenteiligen Effekt umkehrt, der in einer Verzögerung oder Verhinderung des sonst durch diese Substanz stets bewirkten Tensionsabfalles zum Ausdruck kommt, ist wegen der komplexen Wirkungsweise dieses Muskelrelaxans nicht so ganz leicht zu beantworten. Sehen wir von der später noch näher zu erörternden Möglichkeit ab, daß Myanesin durch seine zentralen Angriffspunkte, d. h. vor allem durch seinen blockierenden Effekt auf die Hirnstammganglien zu einer augendrucksteigernden Wirkung des ES führt, so gewinnt, besonders im Hinblick auf den regelmäßig beobachteten, erheblichen Tensionsabfall nach forcierter Muskelarbeit die Annahme an Wahrscheinlichkeit, daß das Ausbleiben der Muskelkrämpfe unter Myanesineinfluß für eine solche Verhaltensweise des intraocularen Druckes von Bedeutung ist. Damit sprechen unsere bisherigen Ergebnisse in mancher Beziehung durchaus dafür, daß die vielfach nach dem ES zu beobachtende Senkung des Augenbinnendruckes mit der im Elektrokrampf extrem forcierten Muskeltätigkeit in ursächlichem Zusammenhang stehen dürfte.

Geben wir eine kurze *Zusammenfassung* unserer bisherigen Untersuchungsergebnisse, so läßt sich folgendes feststellen:

Im Anschluß an einen bei 62 Kaninchen erzeugten Elektroschock kam es an 59% der tonometrisch untersuchten 120 Augen zu einer eindeutigen Senkung des Augenbinnendruckes, während 27% aller Augen keine Tensionsänderung und die restlichen 14% einen Anstieg des intraocularen Druckes zeigten. Der protrahierte Verlauf der nach dem ES beobachteten Augendruckänderungen spricht gegen die Annahme, daß für deren Zustandekommen die am allgemeinen Krampf teilnehmenden äußeren Augenmuskeln oder die während und nach der Stromeinwirkung nachgewiesenen kurzfristigen Blutdruckschwankungen eine entscheidende Rolle spielen. Es erhebt sich damit unter anderem die Frage, ob für die meist nach dem ES auftretende Senkung des Augenbinnendruckes vielleicht das periphere Krampfgeschehen von Bedeutung ist. Beobachtungen des Augendruckverhaltens nach forcierter Muskelarbeit und die Ergebnisse von ES-Versuchen nach vorheriger Muskellähmung durch Myanesin (Präparat BYK M1) sprechen mit gewisser Wahrscheinlichkeit für die Berechtigung einer solchen Annahme.

Literatur

Arstikaitis, M., and H. Hodgson: The effect of lobotomy and electroshock in intraoculare pressure. Amer. J. Ophthalm. **35**, 1625 (1952). — Avasthy, P.: Myanesin elixir in 150 cases of cataract extraction. Brit. J. Ophthalm. **39**, 623

(1956). — Bárany, E.: Diskussionsbemerkung. Acta ophthalm. (Københ.) **32**, 535 (1954). — Barreiro-Saavedra, M.: Variaciones de la tension ocular en el electroshock. Arch. Soc. Oftalm. hisp.-amer. **10**, 151 (1951). Ref. Zbl. Ophthalm. **55**, 100 (1951). — Brown, M. L., G. W. Brown and H. M. Hines: Amer. J. Psychiatr. **109**, 27 (1952). — Campan, L., et A. Couadau: Modifications de la tension du globe dues à la narcose, au curare et aux ganglioplègiques. Anesth. et Analg. **9**, 204 (1952). Ref. Zbl. Ophthalm. **58**, 314 (1952). — Cerletti, U., e L. Bini: Eine neue Methode der Schocktherapie. Boll. Accad. med. Roma **64**, 136 (1938). Ref. Zbl. Neur. **93**, 619 (1939). — Damiani, A.: Einfluß des Elektroschocks auf die Blutkammerwasserschranke und auf den Augendruck. Riv. otol.-ecc. **30**, 336 (1955). Ref. Zbl. Ophthalm. **67**, 126 (1956). — Drucker, A. P., M. S. Sadove and K. R. Unna: Ocular manifestations of intravenous tetraethyl ammonium chloride in man. Amer. J. Ophthalm. **33**, 1564 (1950). — Ehrhardt, H.: Der intraoculare Druck im Elektroschock. Dtsch. Z. Nervenheilk. **159**, 75 (1948). — Elbracht, G.: Das Verhalten des intraocularen Druckes nach dem Elektroschock. Diss. Münster i. Westf. 1951. — Filatow, V. P., I. G. Jerschkowitsch i A. G. Fischer: Die Wirkung einiger Sportübungen auf den Augendruck. Vestn. Oftalm. **11**, 154 (1937). Ref. Zbl. Ophthalm. **40**, 574 (1938). — Filatow, V. P., I. G. Jerschkowitsch i V. E. Chewalow: Experimentelle Studien über die Wirkung der Muskelarbeit auf den Augendruck. Vestn. Oftalm. **11**, 161 (1937). Ref. Zbl. Ophthalm. **40**, 574 (1938). — Fleisch, A.: In Bethe-Bergmanns Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII/2, S. 1280. Berlin: Springer 1927. — Friemann, W.: Der Augendruck im epileptiformen Krampfanfall. Beobachtungen während der Elektroschockbehandlung. Ärztl. Wschr. **1946/47**, 673. — Ginzel, K. H., O. Mayrhofer u. F. Chott: Myocain als muskelerschlaffendes Hilfsmittel in der Narkose. Wien. klin. Wschr. **1949**, 768. — Ginzel, K. H.: Vergleichende Untersuchungen einiger antikonvulsiv wirksamer Glycerinäther. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **212**, 331 (1951). — Hennemann, E., A. Kaplan and K. Unna: A neuropharmacological study on the effect of myanesin on motor systems. J. of Pharmacol. **97**, 331 (1949). — Hildebrandt, F.: Die Gehirndurchblutung im Elektroschock. Klin. Wschr. **1942**, 947. — Hippel, A. v., u. A. Grünhagen: Über den Einfluß der Nerven auf die Höhe des intraocularen Druckes. Graefes Arch. **15** (I), 265 (1869). — Killian, H., u. J. Maurath: Über Myanesin zur Verbesserung der Entspannung während der Narkose. Dtsch. med. Wschr. **1949**, 946. — Kirby, D. B.: Use of curare in cataract surgery. Arch. of Ophthalm. **43**, 678 (1950). — Koch, K. O.: Diss. Münster i. Westf. 1950. — Kreienberg, W., u. H. Ehrhardt: Die Gehirndurchblutung im Elektroschock. Nervenarzt **18**, 154 (1947). — Küchle, H. J., u. W. Rohrschneider: Zur Beurteilung und Verwertbarkeit tonometrischer Meßergebnisse unter besonderer Berücksichtigung des Kaninchenauges. Ber. 58. Verslg Dtsch. Ophthalm. Ges., Heidelberg, 1953, S. 74. — Leroy, J.: Les réactions oculaires au cours des thérapeutique de choc en neuropsychiatrie et en particulier au cours de l'électrochoc. Ann. d'Ocul. **180**, 342 (1947). Ref. Zbl. Ophthalm. **51**, 387 (1949/50). — Mather, R. W., Ch. R. Shuman and S. I. Harrison: Influences of curare and eserine on ocular tension following elektroshock. Amer. J. Ophthalm. **37**, 859 (1954). — McClellan, J. W., M. Mills jr. and J. G. Markson: Measurement of intraocular tension in insulin and elektroconvulsive therapy. Bull. Menninger Clin. **14**, 220 (1950). Zit. bei Mather u. Mitarb. — Milch, E. C.: Changes in retinal arteries before convulsions induced by electric shock. Arch. of Neur. **45**, 848 (1941). Ref. Zbl. Ophthalm. **47**, 493 (1942). — Nakaji, H.: Changement dans la tension oculaire dû à un électrochoc. Acta Soc. ophthalm. jap. **57**, 905 (1953). Ref. Arch. d'Ophtalm. **15**, 428 (1955). — Piette, Y.: Les modifications motrices, respiratoires, cardiovasculaires et glycémiques au cours de l'électrochoc. Étude éxperimentale et clinique. Ann. Soc. roy.

Sci. méd. et natur. Brux. **3**, 5 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **57**, 176 (1952). — Radnót, M.: Beitrag zur Entstehung der Hypotonie des Auges. Der Augenbefund bei orthostatischer Hypotonie. Klin. Mbl. Augenheilk. **109**, 161 (1943). — Rohrschneider, W.: (1) Der Einfluß cerebraler Krämpfe auf den intraocularen Druck. 82. Verslg Rhein.-Westf. Augenärzte 1950, Bielefeld. Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **119**, 201 (1951). — (2) Die Beeinflussung des intraocularen Druckes durch Muskelkrämpfe. Ber. 57. Verslg Dtsch. Ophthalm. Ges., Heidelberg, 1951, S. 204. — Rohrschneider, W., u. H. J. Küchle: Die Größe des „Methodischen Meßfehlers" der Tonometrie am Auge des Kaninchens und des Menschen. Ophthalmologica (Basel) **128**, 369 (1954). — Sánchez Salorio, M., y J. L. Barcia-Salorio: Eigener Beitrag zur Kenntnis der nervösen Regulation des intraocularen Druckes. Arch. Soc. Oftalm. hisp.-amer. **14**, 1373 (1954). Ref. Zbl. Ophthalm. **65**, 370 (1955). — Saverucha, F. M., i V. I. Tebenichina: Der Einfluß der Muskelermüdung auf den Druck im Auge. Vestn. Oftalm. **13**, 489 (1938). Ref. Zbl. Ophthalm. **43**, 574 (1939). — Sédan, J.: De l'abaissement du tonus oculaire et de la P.A.R. après la fatigue musculaire. Rev. d'Otol. etc. **19**, 114 (1947). Ref. Zbl. Ophthalm. **52**, 154 (1950). — Sysi, R.: Effect of „Myanesin" on intra-ocular pressure. Brit. J. Ophthalm. **39**, 619 (1955). — Scholz, W., u. J. Jötten: Durchblutungsstörungen im Katzenhirn nach kurzen Serien von Elektrokrämpfen. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **186**, 264 (1951). — Schultén, M. W. v.: Experimentelle Untersuchungen über die Zirkulationsverhältnisse des Auges und über den Zusammenhang zwischen den Zirkulationsverhältnissen des Auges und des Gehirns. Graefes Arch. **30** (III), 1 (1884). — Venturi, G., e G. Pacifico: Ophthalmologische Befunde bei der Elektronarkose. Boll. Ocul. **33**, 40 (1954). Ref. Zbl. Ophthalm. **63**, 244 (1954/55). — Wessely, K.: (1) Experimentelle Untersuchungen über den Augendruck, sowie über qualitative und quantitative Beeinflussung des intraocularen Flüssigkeitswechsels. Arch. Augenheilk. **60**, 1, 97 (1908). (2) Weitere Beiträge zur Lehre vom Augendruck. Arch. Augenheilk. **78**, 247 (1915). — Zipf, K.: Die chemische Natur der „depressorischen Substanz" des Blutes. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **160**, 579 (1931).

Prof. Dr. W. Rohrschneider und Priv.-Doz. Dr. H. J. Küchle,
Universitäts-Augenklinik München 15, Mathildenstraße 2a.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 105—111 (1957)

Aus der Abteilung für Stoffwechselkrankheiten des Krankenhauses der Stadt Wien
(Primararzt: Doz. Dr. Josef Blöch)

Chorioiditis diabetica

Von

Franz Fischer

1. Einführung

Die Retinopathie ist die bedeutungsvollste diabetische Augenerkrankung; sie ist durch Häufigkeitszunahme zum Gegenstande besonderer Forschung in neuerer Zeit geworden. Geschichtlich läßt sich folgendes vorbringen: Im Jahre 1875 schuf Theodor Leber den Begriff: Retinitis diabetica. Viele klinische Züge waren bald erkannt und aufgeklärt. Die pathologische Anatomie blieb lange Zeit unerforscht; die Mitteilungen von Ballantyne und Loewenstein (1943, 1944) vom typischen Vorkommen retinaler Mikroaneurysmen brachten das erste Licht in dieses Dunkel. Seither beschäftigt sich die Forschung in reichem Maße mit den anatomischen Veränderungen an den Retinagefäßen. Von einer völligen Klarstellung der Pathogenese der diabetischen Retinopathie sind wir noch immer weit genug entfernt.

Bei all dem überrascht: die Chorioidea hat bisher kaum Beachtung gefunden (K. vom Hofe), dies im Gegensatze zur Retinitis albuminurica s. angiospastica. R. Thiel konnte kürzlich an Schnittpräparaten zeigen, daß die Gefäße der Chorioidea in ähnlicher Weise verändert sind wie die Gefäße der Retina. Die Tragweite dieser Feststellung läßt sich noch nicht abschätzen. Nun sind wir in der Lage, die Forschung in dieser Richtung mit erstmaligen ophthalmoskopischen Beobachtungen zu beleben.

2. Krankengeschichten

Fall I. J. H., geb. 14. 4. 39. *1. Aufnahme am 29. Oktober 1953. Anamnese:* Urgroßmutter und ein entfernt Verwandter (beide väterlicherseits) waren Diabetiker! Eltern sind gesund. Keine Geschwister. 1942 (Alter: 3 Jahre) wird „Diabetes" entdeckt. Sofortige Behandlung an der Kinderklinik mit Insulin bei nahezu freier Kost. 1944, 1949 und 1950 Aufenthalte in einem Provinzkrankenhaus. Anfang September d. J. heftiges Nasenbluten, Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Aufnahme im gleichen Krankenhaus, schließlich Verlegung hierher. *Befunde:* Asthenischer Konstitutionstypus. Blutdruck: RR 175/120 mm Hg! Cor: Linkshypertrophie, Mitralinsuffizienz. Pulmo: Subakute Hilusdrüsenschwellung links, basale Bronchitis. Hypo- und Dysproteinämie. Gesamtcholesterin: 300 mg-%. B.K.Senkung (Westergr.): 40/52! Harn: Albumen positiv (Esbach bis 1,7‰). Rest-N 24,5 mg-%. Xanthoprotein schwach positiv! Bei der Aufnahme: Harnzucker 62,4 g pro die, Blutzucker 188 mg-%. Augenhintergrund: Papillengrenzen unscharf, zartes Retinaödem in der Umgebung. Venen erweitert. „Harter" Arterienreflexstreifen. Neben der rechten Papille streifenförmige Hämorrhagien. Beiderseits in Papillennähe etliche „Blutpunkte". *Entlassung am 18. November 1953.* Einstellung: 15 WBE, 36 E Lente-Insulin + 24 E Alt-Insulin.

2. Aufnahme: 29. Juni 1955. (Alter 16, Diabetsdauer 13 Jahre). *Anamnese:* Von einem praktischen Arzt wurde Niehansche Frischzellentherapie durchgeführt! 1954 stellte der Augenarzt eine Besserung fest. Im April 1955 „Röteln"; seither zunehmende Verschlechterung. *Befunde:* Hypertonie (RR 155/85 mm Hg)! Cor: Zeichen einer Coronarsklerose! Pulmo: Beiderseits Hilusfibrose. B. K. Senkung (Westergr.): 61/84! Gesamtcholestarin: 280 mg-%. Harn: Albumen positiv (Esbach 1,2‰). Rest-N 30,4 mg-%. Bei der Aufnahme: Harnzucker 22 g pro die, Blutzucker 385 mg-%. Augenhintergrund: Venen erweitert. Kaliberungleichheiten, „harter" Reflexstreifen an den Arterien. Beiderseits in der Macula Gruppen feinster retinitischer Herde. An der linken Papille retinitische Herde und „Blutpunkte". In der Fundusperipherie finden sich typische frische chorioiditische Herde! *Entlassung am 1. Juli 1955.* Einstellung: 15 WBE, 36 E Lente-Insulin + 20 E Alt-Insulin (Harnzucker 2,5 g pro die, Blutzucker 260 mg-%!).

Ambulante Nachuntersuchung am 10. November 1956: RR 175/90 mm Hg. Albumen 3‰ Esbach. Augenhintergrund: RA: In der Macula feinste, zusammengeflossene retinitische Herde. Die Fundusperipherie weist einige „Blutpunkte" auf. LA: In der Macula einzelne retinitische Herde und „Blutpunkte". Von der früheren Chorioiditis ist nichts mehr nachzuweisen!

Übersicht: Patient ist familiär diabetisch belastet. Es wird bei ihm im Alter von 3 Jahren ein Diabetes mellitus entdeckt. Insulinbehandlung setzt sofort ein. Die Kost bleibt nahezu frei. In den folgenden Jahren steht Patient einigemale in stationärer Behandlung. Der Insulinbedarf wird immer größer. Im Oktober 1953 (Alter: 14 Jahre) werden arterielle Hypertonie (RR 175/120), Linkshypertrophie des Herzens, diabetische Nephropathie und Retinopathie festgestellt. Zwei Jahre später: Zeichen einer Coronarsklerose, weiterentwickelte Retinopathie, neu eine periphere frische Chorioiditis! Zu diesem Zeitpunkte lassen sich die hohen Blutzuckerwerte kaum drücken. Ein Jahr darauf (1956) zeigen sich nur geringe Fortschritte in der Nephropathie und in der Retinopathie, die Chorioiditis von einst ist nicht mehr nachweisbar.

Fall II. St., Alice, geb. 7. 1. 24. *1. Aufnahme: 4. Februar 1947. Anamnese:* Eltern, 2 Geschwister gesund. Kein Diabetes in der Familie. *1935* (Alter: 11 Jahre) wird „Zuckerkrankheit" festgestellt. An der Kinderklinik erfolgt Einstellung mit 20 E Bayer-Insulin. *1937:* Schweißdrüsenabscesse. *1939:* Schweres Koma! *1944* wieder ein Koma. *1946:* Abscesse am Gesäß. Seit 3 Wochen Gelbfärbung, Fieber. Menses sistieren seit 2 Jahren. *Befunde:* Asthenischer Konstitutionstypus. Blutdruck: RR 115/75 mm Hg. Harn: Spuren von Albumen. Bei der Aufnahme: Harnzucker 19,2 g pro die, Blutzucker 326 mg-%. Abklingender Ikterus. Augenhintergrund ohne Befund. *Entlassung am 28. März 1947.* Einstellung: 18 WBE, 48-0-20 E Zink-Protamin-Insulin (Blutzucker: 114 mg-%).

2. Aufnahme: 23. Februar 1950. Einlieferung in schwerem Coma diabeticum! Blutdruck: 130/55 mm Hg. Harn: Albumen positiv (Esbach 1,5‰). Augenhintergrund ohne Befund. *Entlassung am 10. März 1950.* Einstellung: 18 WBE, 48-0-20 Di-Insulin (Blutzucker: 154 mg-%).

3. Aufnahme: 8. August 1950. (Alter 26 Jahre, Diabetesdauer 15 Jahre). Eitrige Entzündung der Kopfhaut! Harnzucker: 22 g pro die, Blutzucker: 289—432 mg-%. Spuren von Aceton. Hypertonie (RR 145/90 mm Hg)! Harn: Albumen positiv (Esbach 0,8‰). Augenhintergrund: Beginnende diabetische Retinopathie! *Entlassung am 4. September 1950.* Einstellung wie im Februar d. J.

4. Aufnahme: 21. März 1951. Seit Wochen krampfartige Schmerzen im rechten Oberbauch; Fieber. Harnzucker 17,3 g pro die, Blutzucker 470 mg-%! RR 145/90 mm Hg. Cor: Linkshypertrophie! Mediaverkalkung der Art. iliaca beiderseits (Röntgen). Harn: Albumen positiv (Esbach 1,2‰). Rest-N 43,5 mg-%! Zeichen von Pyelonephritis. Hypochrome Anämie. Augenhintergrund: Papillen leicht blaß. Venen erweitert. Zahlreiche größere und kleinste retinitische Herde

in der Macula beiderseits. Relativ wenige Hämorrhagien. *Entlassung am 27. März 1951.* Einstellung 15 WBE: 48-0-20 Di-Insulin. (Blutzucker bleibt um 300 mg-% !)

5. Aufnahme: 3. *Dezember 1952.* Heute Übelkeit und kurzer Bewußtseinsverlust. *Befunde:* Harnzucker 29 g pro die, Blutzucker 437 mg-% ! Hypertonie: *RR 215/100 mm Hg*! Cor: Linkshypertrophie. Ausgiebige Mediaverkalkung der A. iliaca beiderseits. Harn: Albumen positiv. Rest-N 42 mg-%. B.K.Senkung (Westergr.) 25/45. Augenhintergrund: Papillen leicht blaß. Verengte Arterien mit „hartem" Reflexstreifen. Rechts in der Fundusperipherie „Blutpunkte". Links in der Macula typische frische chorioiditische Herde! *Entlassung am 24. Dezember 1952.* Einstellung: 16 WBE, 44-0-16 Di-Insulin (Blutzucker bleibt über 400 mg-% !).

Drei Jahre später (1955) wird Patientin wegen Gangrän der rechten Großzehe auf der chirurgischen Abteilung behandelt!

Übersicht: Im 11. Lebensjahr wird Diabetes mellitus entdeckt. Es setzt sofort Insulinbehandlung ein. Mit 15 Jahren hat die Patientin das erste Koma. Sie ist dann 3 Jahre lang beschwerdefrei. Mit 20 Jahren wieder Koma. Im 23. Lebensjahr stellt sich Gelbsucht ein. Mit 26 Jahren schweres Koma. Bald darauf Galea-Phlegmone. Arterielle Hypertonie, diabetische Nephropathie und beginnende Retinopathie werden festgestellt. Im folgenden Jahr verschlechtern sich Nephropathie (Pyelonephritis) und Retinopathie. Eine Mediaverkalkung der A. iliaca wird diagnostiziert. Ein Jahr später — nach 17jähriger Diabetesdauer — stellen sich „Hochdruckkrisen" ein. Die hohen Blutzuckerwerte sind kaum zu drücken. Die Nephropathie weist nun die Züge einer Kimmelstiel-Wilsonschen Glomerulosklerose auf. Die Mediaverkalkung der Art. iliaca nimmt zu. Eine frische *Chorioiditis* wird festgestellt. Drei Jahre später steht die Patientin wegen einer „Zehengangrän" in Behandlung.

Fall III. Str., Marie, geb. 28. März 1899. *1. Aufnahme: 10. Juni 1954. Anamnese:* Vater mit 65 Jahren gestorben, Mutter und 3 Geschwister sind gesund. Im Alter von 45 Jahren wird bei Behandlung von Nierensteinen ein Diabetes entdeckt. Die vorgeschriebene Diät wird nicht eingehalten; Insulin hat die Patientin nie gespritzt. Mit 54 Jahren Kopfschmerzen, Schwindel — hoher Blutdruck wird festgestellt. Allmählich Sehverschlechterung, Gewichtsabnahme. *Befunde:* Sthenischer Konstitutionstypus. Blutdruck: RR 190/105 mm Hg! Cor: Linkshypertrophie, Coronarsklerose. Pulmo: Emphysem. Struma parenchymatosa. Induratio hepatis. Harn: Albumen stark *positiv* (Esbach bis $12‰$!). Rest-N 31,7 mg-%. Ödeme! Hypoproteinämie. BK-Senkung 50/78 (Westergr.). Gesamtcholesterin: 525 mg-%! Bei der Aufnahme: Harnzucker 10,8 g pro die, Blutzucker 399 mg-%. Augenhintergrund: Papillen leicht verwaschen, in der Umgebung zahlreiche größere retinitische Herde. Beiderseits in der Macula girlandenförmig retinitische Herde. *Entlassung am 3. Juli 1954.* Einstellung: 12 WBE, 20 E Di-Insulin (Harnzucker: 0,3 g pro die, Blutzucker 182 mg-%).

2. Aufnahme: 28. Oktober 1954. In letzter Zeit „Herzbeschwerden". *Befunde:* Blutdruck: RR 220/100 (fixiert). Cor: Linkshypertrophie, Coronarsklerose. Harn: Albumen stark positiv (Esbach 8—$12‰$!). Rest-N 41,7 mg-%. Hypoproteinämie. Gesamtcholesterin: 382 mg-%. B.K.-Senkung 99/122 (Westergr.). Augenhintergrund: Beide Papillen verwaschen, schmutziggrau verfärbt, Ödem der Retina in der Umgebung. Retinavenen erweitert. Beiderseits in der Macula zahlreiche retinitische Herde in kranzförmiger Anordnung, ferner subretinales Exsudat. Außerdem in der Macula beiderseits typische frische chorioiditische Herde und zahlreiche Hämorrhagien. *Am 10. Dezember 1954 wird Patientin mangels häuslicher Pflege in das Versorgungsheim Lainz überstellt.* Einstellung: 13 WBE, 32 E Ultralente-Insulin (Harnzucker ∅, Blutzucker 185 mg-%).

Zwei Jahre später, 1956, kommt Patientin im Alter von 57 Jahren kardial ad finem. Retinopathie und Nephropathie hatten in letzter Zeit erhebliche Fortschritte gemacht (Bericht des Versorgungsheimes).

Übersicht. Im 45. Lebensjahr wird ein Diabetes mellitus entdeckt. Die Diabeteskontrolle (Überwachung, Behandlung) ist durch 10 Jahre äußerst mangelhaft. Im 55. Lebensjahr wird festgestellt: Arterielle Hypertonie, Coronarsklerose, diabetische Nephropathie vom Typus der Kimmelstiel-Wilsonschen Glomerulosklerose, ferner ausgeprägte diabetische Retinopathie. Einige Monate später findet sich ein hochfixierter Blutdruck. Die Nephropathie hat Fortschritte gemacht. Ebenso die Retinopathie, zu der eine frische „Chorioiditis" im Maculagebiet hinzugetreten ist. Die Patientin kommt 1 Jahr später kardial ad finem.

Fall IV. M., Emilie, geb. 30. Januar 1885. *1. Aufnahme: 22. Mai 1953. Anamnese:* Eltern hochbetagt gestorben. Sieben Geschwister (2 gestorben). 1931, im Alter von 46 Jahren, wird Zuckerkrankheit festgestellt. Patientin spritzt bis 1939 Insulin. Während des Krieges keine Behandlung. Von 1946 an wieder Insulin. 1949: „Harnblasenleiden". 1952: Sehverschlechterung, Herzbeschwerden, Schwellung der Füße, Schmerzen im rechten Oberbauch. 1953: Venenentzündung, anschließend Gelenksentzündung. *Befunde:* Sthenischer Konstitutionstypus. Blutdruck: RR 175/95 mm Hg. Cor: Linkshypertrophie. Pulmo: Emphysem. Beginnende Osteomalacie der Wirbelsäule. Harn: Albumen positiv (Esbach 0,5‰). Rest-N 26 mg-%. Bei der Aufnahme: Harnzucker 1 g pro die, Blutzucker 204 mg-%. Augenhintergrund: Beiderseits zentral und peripher frische sowie ältere *chorioiditische* Herde. (ATK-Auswertung und Lungenbefund negativ.) *Entlassung am 30. Mai 1953.* Einstellung: 10 WBE, 16 E Zink-Protamin-Insulin (Blutzucker 131 mg-%).

2. Aufnahme: 28. November 1954. (Alter 69 Jahre, Diabetesdauer 23 Jahre.) *Anamnese:* Diät und Insulin eingehalten. Vor einigen Wochen erfolgte in einem Krankenhaus Umstellung auf Lente-Insulin (48 E bei 10 WBE). Seit gestern Schmerzen in der Herzgegend. *Befunde:* Blutdruck: 160/100 mm Hg. Cor: Linkshypertrophie, Verdacht auf Myokardinfarkt! Periphere Arteriosklerose. Pulmo: Pneumonische Anschoppung im rechten Oberlappen; interlobärer Erguß. Bein-Ödeme. B.K.-Senkung 96/122 (Westergr.). Harn: Albumen positiv (Esbach bis 1,2‰). Rest-N 27,1 mg-%. Cystopyelitis. Augenhintergrund: Störende Katarakt! In der rechten Macula eine Gruppe feinster retinitischer Herde. Am linken Auge dichte Glaskörperblutung! *Entlassung am 12. Februar 1955.* Einstellung: 10 WBE, 24 E Lente-Insulin (Harnzucker 0, Blutzucker 180 mg-%).

Patientin wurde am 21. 5. 55 in die Krankenanstalt „Rudolfstiftung" aufgenommen, und dann ins Versorgungsheim „Baumgartnerhöhe" überstellt. Dort verstarb sie im Oktober 1955, nach Bericht an schwerer allgemeiner Atherosklerose.

Übersicht. Im 46. Lebensjahr wird ein Diabetes mellitus entdeckt. Die Patientin wird diätisch und mit Insulin behandelt. Während des Krieges entzieht sie sich jeder Behandlung. Im Alter von 68 Jahren werden arterielle Hypertonie, diabetische Nephropathie und eine Chorioiditis (frische und ältere Herde) festgestellt. Nach $^1/_2$ Jahr tritt eine diabetische Retinopathie abrupt in Erscheinung. Ein Jahr später stirbt die Patientin bei allgemeiner schwerer Atherosklerose.

3. Auswertung

Es sind 4 Diabetiker (1 Mann, 3 Frauen), die verschiedenen Altersstufen angehören. Was unser Hauptinteresse erregt, um es gleich herauszustellen, ist der Augenbefund: eine frische Chorioiditis im Vereine mit diabetischer Retinopathie. Doch vorerst Näheres zum allgemeinen diabetischen Erscheinungsbild: Bei den 2 jungen Patienten (Fall I und Fall II) ist das Manifestationsalter das 3. bzw. 11. Lebensjahr; die Retinopathie wird im 14. bzw. 26. Lebensjahr festgestellt. Bei den 2 älteren Patienten (Fall III und VI) sind die entsprechenden Zahlen

das 45. bzw. 46. Lebenjahr und das 55. bzw. 69. Lebensjahr. Dazu haben wir zu bemerken: Das Diabetesmanifestationsalter entspricht wohl nicht dem Durchschnitte, doch liegt darin gewiß nichts Ungewöhnliches; die „lange Diabetesdauer" (von 10—23 Jahren) erfüllt nur die Grundbedingung zum Auftreten jeglicher diabetischer Angiopathie (Retinopathie, Nephropathie usw.). Daß die Stoffwechsellage bei unseren jungen Diabetikern stark schwankte und nur schwer zu meistern war, entspricht durchaus den allgemeinen Erfahrungen.

Alle unsere Diabetiker zeigten arterielle Hypertonie, abgestuft nach dem Lebensalter. Dazu sei nachdrücklich festgestellt: Nach unseren Ermittlungen (s. Heidelberger Kongreß 1956) gehört die Hypertonie zur Retinopathie des jungen Diabetikers (dies gilt nicht in dieser Fassung für den älteren Diabetiker). Weiters findet sich bei allen unseren Patienten eine diabetische Nephropathie, in den Fällen I und III vom Typus der Kimmelstiel-Wilsonschen Glomerulosklerose. Damit bestätigt sich nur die allgemeine Erkenntnis: diabetische Retinopathie und diabetische Nephropathie stehen in enger Bindung zueinander.

Mit Ausnahme des Falles II tritt die Coronarsklerose in Erscheinung (selbst bei unserem jüngsten Patienten mit 16 Jahren). Im Falle II findet sich dafür bei der 28jährigen Patientin eine ausgiebige Mediaverkalkung der Arteria iliaca beiderseits; 2 Jahre später kommt eine „Zehengangrän" zum Vorscheine. Im Falle III kommt die Patientin im Alter von 57 Jahren kardial ad finem, im Falle IV erliegt die allerdings schon 69jährige Patientin einer allgemeinen Arteriosklerose. Die Schwere des diabetischen Gefäßprozesses ist allerortens unverkennbar.

Überprüfen wir unsere Fälle an entsprechenden Alterskollektiven des eigenen Materials (Diabetiker mit Nephropathie und Retinopathie), so läßt sich keineswegs etwas Außergewöhnliches feststellen; besondere Eigenheiten fehlen unseren Fällen — bei aller Schwere des Prozesses.

Zum Augenhintergrund haben wir folgendes zu bemerken: Zunächst die Retinopathie. Sie zeigt sich in ihrer ganzen Vielfalt: „Blutpunkte" (retinale Mikroaneurysmen), Hämorrhagien, weiße Herde in verschiedener Form und Anordnung; selbst die Glaskörperblutung tritt in Erscheinung. Als Abweichungen von der Regel mögen Ödembildung (Fall I und III) und Arterienveränderungen (Fall I und II) angesehen werden. Die Schwere der Retinopathie zeigt sich im Weiterschreiten.

Und nun zum Hauptpunkte: die beobachtete *Chorioiditis*. Die frischen Herde sind so typisch in der Erscheinung, daß beim erfahrenen Ophthalmologen keine diagnostischen Zweifel aufkommen können. Wir betonen dies, weil K. vom Hofe im Jahre 1939 (vorher Adams, Folk und Soskin) „scharf umschriebene gelbliche Herde in den tieferen Schichten der Netzhaut bzw. in der Aderhaut" beschrieben, abgebildet und schließlich als Lipoidablagerungen in der Aderhaut gedeutet hat. Das Verhältnis zur Retinopathie läßt sich folgendermaßen festhalten:

Im Falle I wird die Retinopathie nach einer Diabetesdauer von 11 Jahren diagnostiziert; 2 Jahre später wird sie weiterentwickelt gefunden, gleichzeitig entdeckt man frische chorioiditische Herde in der Fundusperipherie. Die Chorioiditis ist 1 Jahr später bei einem gewissen Stillstand der Retinopathie nicht mehr nachweisbar. Im Falle II wird die Retinopathie bei einer Diabetesdauer von 15 Jahren festgestellt; wieder 2 Jahre später gesellt sich eine frische Chorioiditis im Maculagebiet dazu. Im Falle III wird die Retinopathie bei einer Diabetesdauer von 10 Jahren entdeckt, die frische Chorioiditis (im Maculagebiet) folgt in einigen Monaten. Anders im Falle IV: Hier wird zuerst die Choriciditis (zentrale und periphere frische wie ältere Herde) bei einer Diabetesdauer von 10 Jahren festgestellt; ein halbes Jahr darauf tritt die Retinopathie abrupt mit Glaskörperblutung in Erscheinung. Vom weiteren Schicksal der Chorioiditis wissen wir nur im Falle I.

Was wir zu fragen haben ist, ob es sich in unseren Fällen um ein zufälliges Zusammentreffen von diabetischer Retinopathie und Chorioiditis handelt oder nicht. Die große Seltenheit der Beobachtung — 4 Fälle unter rund *500* eigenen Retinopathie-Fällen — spricht sofort für die Zufälligkeit des Ereignisses. In diesem Falle würde es sich um eine Chorioiditis von bekannter Ätiologie handeln. Forschen wir in dieser Richtung, so stoßen wir nicht nur auf ein negatives Luesresultat, auch für die Tuberkulose-Ätiologie findet sich kein strikter Anhaltspunkt. Dabei erhebt sich die Frage: tritt die Chorioiditis bei Diabetikern (mit ihrer bekannten Neigung zur Lungentuberkulose) häufiger in Erscheinung als bei Nichtdiabetikern? Wir müssen dies auf Grund unserer Erfahrungen entschieden verneinen. In unserem gewiß nicht kleinen Material des letzten Jahrzehnts sind wir hin und wieder einer Chorioiditis begegnet — meist in Form peripherer alter Herde —, von einer Häufung der Chorioiditis bei Diabetikern, selbst solchen mit offenkundiger Lungentuberkulose, kann keine Rede sein. So sehen wir keinen Grund die Tuberkulose als Ätiologie in unseren Fällen in Anspruch zu nehmen. Auch die seltenen bekannten Ätiologien der Chorioiditis scheiden aus. Damit aber ist auch schon die Frage der wohl nicht zufälligen, jedoch durch den Diabetes begünstigten Chorioiditis negativ erledigt.

Was bleibt, ist der Diabetes als direkte Ursache der von uns beobachteten frischen Chorioiditis. Welche Momente lassen sich dafür ins Treffen führen? Versuchen wir zunächst von der pathologischen Anatomie Auskunft zu bekommen. In der Literatur bis *1945* liegen ganz wenige anatomische Befunde zur diabetischen Retinopathie vor; sie sind überdies, weil es sich meistens um durch Sekundärglaukom stark veränderte Augen handelt, kaum von Wert. Die Chorioidea wird entweder nicht oder nur vage erwähnt. Seit den Mitteilungen von BALLANTYNE und LOEWENSTEIN (1943, 1944) über typisches Auftreten retinaler Mikro-

aneurysmen ist eine reiche Literatur herangewachsen, jedoch sie beschäftigt sich ausschließlich mit der Retina. R. Thiel konnte jüngst an Schnittpräparaten zeigen, daß die Gefäße der Chorioidea ebenso verändert sind wie die der Retina. Dies und die seinerzeitigen klinischen Beobachtungen von K. vom Hofe (1939) rücken die Chorioidea in unser Blickfeld. Sie geben für die Annahme einer „diabetischen Chorioiditis" eine gewisse Stütze ab.

Unsererseits läßt sich die enge Bindung zu einer diabetischen Retinopathie anführen. Daß die *Uvea* überhaupt an dem Diabetesgeschehen direkt teilnehmen kann, zeigt sich an dem Beispiel der Iris. Ist man wohl auch heute noch dazu geneigt, die Iritis höchstens als ein vom Diabetes gefördertes Leiden anzusehen, die *Rubeosis iridis* (Salus) muß anders betrachtet werden.

So postulieren wir die *Chorioiditis diabetica*. Die Hinlenkung der Aufmerksamkeit könnte ihr das noch hinderliche Prädikat der Seltenheit nehmen. Die Forschung würde damit freie Bahn gewinnen.

Zusammenfassung

Es wird über 4 Fälle von frischer Chorioiditis im Vereine mit diabetischer Retinopathie berichtet. Die Fälle bieten in ihrem allgemeinen Erscheinungsbild nicht gerade Außergewöhnliches dar; sie fügen sich durchaus ein in den Rahmen entsprechender Alterskollektive (Diabetiker mit degenerativen Gefäßkomplikationen). Drängt sich auch der Gelegenheitsbefund auf, gewichtige Argumente für die Annahme einer echten diabetischen Erkrankung (gleich der Retinopathie) lassen sich nicht übersehen. Es wird die Chorioiditis diabetica postuliert.

Literatur

Adams, P. H.: Diabetic retinitis in a patient aged twenty-two. Brit. J. Ophthalm. **16**, 3 (1932). — Ballantyne, A. J., and A. Loewenstein: The pathology of diabetic retinopathy. Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd. **63**, 95 (1943). — Duke-Elder, Sir Stewart: Text-Book of Ophthalm. H. Kimpton 1945. — Fischer, F.: Die diabetische Retinopathie im Lebensflusse (Biorheutische Nosologie von Max Bürger), Bd. 60, Ophthal. Bericht, Heidelberg 1956. — Folk, M. L., and S. Soskin: The fundus oculi in diabetes mellitus. Amer. J. Ophthalm. **18**, 432 (1935). — Hofe, K. vom: Über Veränderungen am Augenhintergrund bei Diabetikern. Graefes Arch. **139**, 801 (1938). — Augenhintergrundsveränderungen bei Diabetikern. Klin. Mbl. Augenheilk. **103**, 10 (1939). — Leber, Th.: Über die Erkrankungen des Auges bei Diabetes mellitus. Arch. f. Ophthalm. **21**, 206 (1875). — Remky, H.: Über die diagnostische Bedeutung der Chorioiditis bei Retinitis albuminurica. Klin. Mbl. Augenheilk. **114**, 233 (1949). — Thiel, R.: Der Diabetes mellitus, ein Gefäßproblem? Bücherei des Augenarztes. Beih. Klin. Mbl. Augenheilk. **25** (1956).

Dozent Dr. Franz Fischer, Wien I, (Österr). Opernring 17

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 112—116 (1957)

Aus der Universitäts-Augenklinik Göttingen (Direktor: Prof. Dr. W. Hallermann)

Studien über das Glucosamin des Glaskörpers

VI. Mitteilung

Beziehungen zwischen Glucosamin- und Eiweißkonzentration im Glaskörperfiltrat beim Rind in Abhängigkeit vom Lebensalter und vom untersuchten Glaskörperbezirk

Von

G. Schweer und W. H. Pook

Die in dieser Mitteilungsserie bisher behandelten systematischen Untersuchungen über den Glucosamingehalt des Rinderglaskörpers führten in der Hauptsache zu folgenden Ergebnissen:

1. Der mittlere Glucosamingehalt des Glaskörperfiltrats zeigt deutliche altersabhängige Unterschiede. Er ist am niedrigsten beim Kalb, am höchsten beim Rind von 1—6 Jahren. Beim alten Rind (7 Jahre und älter) nimmt er dann wieder deutlich ab, bleibt aber höher als beim Kalb (Schweer und Südhof).

2. Das Glucosamin ist innerhalb des Glaskörpers nicht gleichmäßig verteilt. Die niedrigsten Glucosaminwerte finden sich im vorderen, die höchsten im hinteren Abschnitt (Schweer und Karell).

3. Unterteilt man den vorderen Abschnitt in einen peripheren und zentralen Bezirk, so ist — je nach Schichtdicke der peripheren Zone — die Glucosaminkonzentration im Filtrat dieser beiden Abschnitte entweder im Mittel praktisch gleich oder im peripheren Bezirk etwas höher als im Zentrum; doch liegt sie in der vorderen peripheren Zone immer weit unter der des hinteren Glaskörperteils (Schweer, Grünkorn und Michalik).

Aus den Glucosaminwerten berechneten wir in Kenntnis der Hyaluronsäurebaueinheit den Hyaluronsäuregehalt. Bei der Ermittlung des Umrechnungsfaktors von 1,751 gingen wir von Glucosamin-HCl aus. Wir betonten, daß eine derartige Berechnung nur dann zulässig ist, wenn wesentliche Mengen von Nicht-Hyaluronsäureglucosamin ausgeschlossen sind. Diese Voraussetzung dürfte nun für Glaskörperfiltrat im allgemeinen zutreffen. Von den im Glaskörper bekannten organischen Stoffen enthalten neben der Hyaluronsäure wohl nur die Proteine Glucosamin. Legt man den *löslichen* Glaskörperproteinen — und nur mit diesen haben wir es im Glaskörperfiltrat hauptsächlich zu tun — den Glucosamingehalt der mit ihnen wohl identischen Serumproteine von etwa 1,3% (Südhof und Petrovic) zugrunde, so darf der durch das

Miterfassen dieses Eiweißglucosamins entstehende geringe Fehler bei indirekten Hyaluronsäurebestimmungen im allgemeinen vernachlässigt werden. Der Eiweißgehalt der Rinderglaskörperflüssigkeit ist nämlich äußerst gering.

Bei Vergleichsbestimmungen, wie sie von uns unter den vorne erwähnten verschiedenen Gesichtspunkten durchgeführt wurden, ist aber zur Sicherung der absoluten Richtigkeit der errechneten Hyaluronsäureunterschiede die Kenntnis der Eiweißkonzentration in den verschiedenen Vergleichslösungen wünschenswert, da nach dem Beispiel des Glucosamin auch für die löslichen Proteine und damit für das Eiweißglucosamin größere regelmäßige Konzentrationsdifferenzen in Abhängigkeit vom Lebensalter und vom untersuchten Glaskörperbezirk nicht ausgeschlossen sind. Derartige Differenzen müßten dann bei der Hyaluronsäureberechnung zu fehlerhaften Vergleichswerten führen. Ganz abgesehen davon interessiert auch die Frage an sich, wie ein weiterer wichtiger Stoff — nämlich das Eiweiß — im Glaskörper verteilt ist. Vergleichende Eiweißbestimmungen in Glaskörperfiltraten unter dieser Fragestellung sind aber unseres Wissens nach bisher noch nicht durchgeführt worden.

So hat die vorliegende Mitteilung vergleichende Eiweißbestimmungen in Rinderglaskörperfiltraten zum Gegenstand, die unter den gleichen Gesichtspunkten wie die früheren Glucosaminbestimmungen durchgeführt und zu diesen in Beziehung gesetzt wurden. Zur Abrundung des Bildes werden außerdem einige weitere Glucosaminbestimmungen mitgeteilt.

Methodik

Die Präparation der Glaskörper ist ebenso wie die Bestimmung des Glucosamin in unseren früheren Mitteilungen (Südhof und Schweer; Schweer und Südhof; Schweer und Karell; Schweer, Grünkorn und Michalik) ausführlich beschrieben; es darf darauf verwiesen werden.

Eiweiß wurde mittels der Biuret-Reaktion nach Ditterbrandt-Weichselbaum bestimmt. Dabei bedienten wir uns einer kürzlich mitgeteilten Abänderung (Schweer und Pook).

Ergebnisse und Besprechung

Zu 1. Der Eiweißgehalt des Glaskörperfiltrats weist ebenso wie der Glucosamingehalt altersabhängige Unterschiede auf: Die mittlere Eiweißkonzentration beim Kalb liegt mit 42,5 mg-% signifikant (t-Test) höher als in den beiden Rinderaltersgruppen; bei diesen ist sie mit 37,6 und 37,3 mg-% unter sich praktisch nicht different (s. Tabelle 1). Die mittlere Differenz zwischen Kalb und Rind beträgt somit 4,9 bzw. 5,2 mg-% Eiweiß im Glaskörperfiltrat. Berechnet man nun den Glucosaminanteil der hier in Frage kommenden Proteine mit 1,3% (siehe vorne)

so ergibt sich, daß Kälberglaskörperfiltrat im Mittel etwa 0,07 mg-% mehr Eiweißglucosamin enthält als Rinderglaskörperfiltrat. Diese Differenz geht in die Berechnung der Hyaluronsäurekonzentrationsdifferenz zwischen Kalb und Rind mit ein. Der dadurch entstehende Fehler ist aber in Anbetracht der früher von uns (Schweer und Südhof) ermittelten durchschnittlichen Differenz des Gesamtglucosamingehaltes

Tabelle 1. *Der Eiweißgehalt des Glaskörperfiltrates beim Rind in Abhängigkeit vom Lebensalter.* Eingeklammert die früher ermittelten durchschnittlichen Glucosaminwerte in Milligramm-Prozent

Alter der Tiere		
bis 3 Monate mg-% Eiweiß	1—6 Jahre mg-% Eiweiß	7 Jahre u. älter mg-% Eiweiß
48,1	40,8	35,1
37,8	36,3	34,2
36,8	41,5	40,9
45,2	38,7	35,9
43,5	39,6	40,0
40,5	35,3	37,2
43,6	36,6	37,8
42,2	39,4	38,9
43,1	36,0	36,3
44,0	31,7	—
Mittelwerte		
42,5	37,6	37,3
$\pm$3,26	$\pm$2,97	$\pm$2,25
(9,9 $\pm$ 0,41)	(24,7 $\pm$ 0,94)	(16,8 $\pm$ 0,76)

zwischen Kalb und Rind von etwa 14,7 bzw. 6,9 mg-% so gering, daß er völlig vernachlässigt werden darf.

Zu 2. Zwischen vorderem und hinterem Glaskörperabschnitt besteht ebenfalls eine Differenz im Eiweißgehalt (s. Tabelle 2). Das Eiweiß ist im vorderen Abschnitt in der Regel gering niedriger konzentriert als im hinteren Abschnitt. Diese Differenz macht im Mittel jedoch nur 2,6 mg-% aus (38,8 gegenüber 41,4 mg-%). Gleichzeitig durchgeführte Glucosaminanalysen ergaben dagegen wieder im hinteren Abschnitt sehr viel höhere Werte als im vorderen Abschnitt (24,7 gegenüber 15,4 mg-%). Auch hier darf also der durch das Miterfassen des Eiweißglucosamin entstehende Fehler bei der Berechnung der Hyaluronsäuredifferenzen aus den Glucosamindifferenzen völlig vernachlässigt werden.

Zu 3. Die gleiche Tendenz wie beim Glucosamin zeigen die Unterschiede im Eiweißgehalt zwischen peripherem und zentralem vorderen Glaskörperabschnitt. Die Eiweißkonzentration liegt im Mittel in der peripheren Zone minimal höher als in der zentralen (39,1 gegenüber 37,1 mg-%); doch werden im Gegensatz zum Glucosamin die Eiweißwerte im Filtrat des hinteren Glaskörperabschnittes mit 41,6 mg-%

Tabelle 2. *Eiweiß- und Glucosaminkonzentration im Filtrat des vorderen und hinteren Glaskörperabschnittes (Filtratgemische aus mehreren Glaskörpern).* Eingeklammert die früher ermittelten durchschnittlichen Glucosaminwerte in Milligramm-Prozent

Zahl der Glaskörper	Vorderer Abschnitt		Hinterer Abschnitt	
	Eiweiß mg-%	Glucosamin mg-%	Eiweiß mg-%	Glucosamin mg %
16	36,0	—	37,5	—
16	31,5	—	36,0	—
7	39,9	—	42,0	—
7	40,2	—	42,0	—
6	51,1	—	54,0	—
6	50,6	—	53,8	—
6	36,5	—	40,2	—
6	38,0	—	40,2	—
9	36,2	—	38,7	—
9	36,9	—	37,8	—
9	37,8	—	40,5	—
8	42,8	—	45,2	—
8	43,7	—	47,6	—
16	33,8	18,1	36,8	25,0
7	40,1	13,8	42,0	22,5
6	50,9	17,3	53,8	28,5
6	37,3	15,8	40,2	26,4
9	36,6	17,4	38,3	29,4
9	37,8	16,5	40,6	24,2
8	43,3	12,2	46,6	21,4
9	38,7	10,5	43,6	21,0
183	Mittelwerte			
	38,8	15,4 (11,1)	41,4	24,7 (21,9)

Tabelle 3. *Der Eiweißgehalt verschiedener Glaskörperabschnitte beim Rind. Schichtdicke des vorderen peripheren Abschnittes 2—4 mm (Filtratgemische aus mehreren Glaskörpern).* Eingeklammert die früher ermittelten durchschnittlichen Glucosaminwerte in Milligramm-Prozent

Zahl der Glaskörper	Vorderer Abschnitt		Hinterer Abschnitt
	Peripherie mg-% Eiweiß	Zentrum mg-% Eiweiß	mg-% Eiweiß
2	39,6	35,7	43,1
6	36,5	36,9	40,7
2	44,1	40,2	44,2
3	41,0	37,8	43,7
4	38,4	37,2	39,4
4	39,9	36,0	41,8
Mittelwerte	39,1 (29,6)	37,1 (27,4)	41,6 (45,7)

nur ganz geringgradig höher gefunden als in den beiden vorderen Abschnitten (s. Tabelle 3). Alle diese Differenzen sind so gering, daß für sie das gleiche wie unter 1. und 2. gilt.

Die einleitend gestellte Frage, ob für die bisher gefundenen großen Differenzen des Glucosamingehaltes im Rinderglaskörperfiltrat in Abhängigkeit vom Lebensalter und vom untersuchten Glaskörperbezirk dem Eiweißglucosamin neben dem Hyaluronsäureglucosamin eine Bedeutung zukommt, kann nach dem Ausfall unserer Analysen verneint werden. Die Differenzen gehen vielmehr fast ausschließlich zu Lasten des Hyaluronsäureglucosamin.

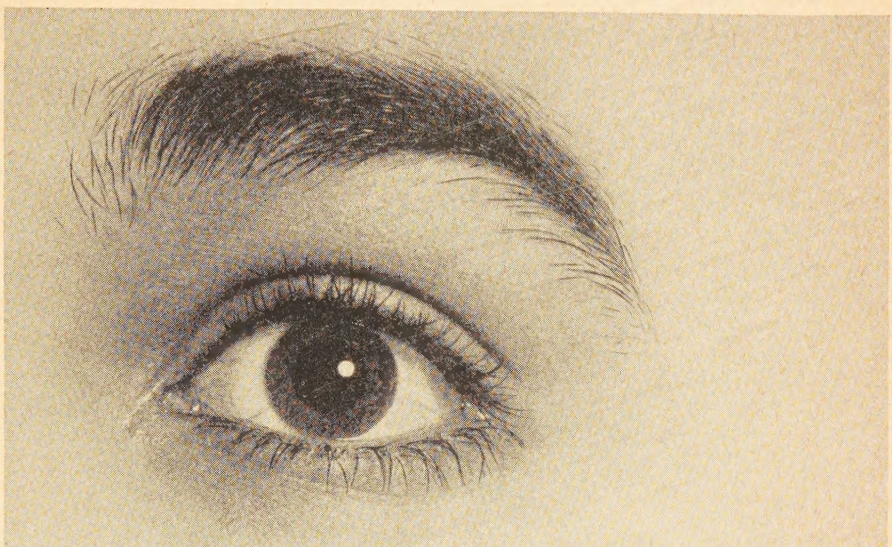
Zusammenfassung

Vergleichende Eiweißbestimmungen im Glaskörperfiltrat beim Rind, die unter denselben Gesichtspunkten wie die früheren Glucosaminbestimmungen durchgeführt wurden, ergaben nur sehr geringe Konzentrationsdifferenzen in Abhängigkeit vom Lebensalter und vom untersuchten Glaskörperbezirk. Die früher mitgeteilten und jetzt durch weitere Analysen ergänzten Differenzen im Glucosamingehalt gehen somit fast ausschließlich zu Lasten des Hyaluronsäureglucosamin; dem Eiweißglucosamin kommt dabei keine Bedeutung zu.

Literatur

Schweer, G., M. L. Grünkorn u. M. Michalik: Graefes Arch. **158**, 71 (1956). Schweer, G., u. E. Karell: Graefes Arch. **157**, 422 (1956). — Schweer, G., u. H. Pook: Graefes Arch. **158**, 387 (1957). — Schweer, G., u. H. Südhof: Graefes Arch. **157**, 85 (1955). — Südhof, H., u. C. Petrovic: Hoppe-Seylers Z. **298**, 70 (1954). — Südhof, H., u. G. Schweer: Graefes Arch. **156**, 427 (1955).

Dr. Günther Schweer, Universitäts-Augenklinik, Göttingen, Goßlerstraße 12



Ein Begriff für Güte und Wirtschaftlichkeit

Augenspezialitäten „Dr. Winzer"

Im chemischen Aufbau der Wirkstoffe und den physikalischen Konstanten der Zubereitungen sorgfältig auf die speziellen Anforderungen des Fachgebietes abgestimmte Präparate:

Antibiotica	Oleomycetin, Ophtopen-Oel, Peniazol, Penicillin-Augensalbe, Penimycin
Antiseptica	Biseptol simplex u. comp., Bisrenin, Boro-Hexamin, Combiamid, Dulcargan, Ophtopur, Ophtosept
Mydriatica	Atropinol, Boro-Atropin, Boro-Scopol, Mydrial, Mydrial-Atropin-Augensalbe
Miotica	Boro-Pilocarpin, Pilocarpol, D.F.P-Oel „Dr. Winzer"
Hormone	Cortison-Augensalbe „Dr. Winzer" ½% und 1%

Literatur und Muster auf Anforderung

DR. WINZER Chemisch-pharmazeutische Fabrik KONSTANZ

Vegetativ gezeichnete Züge — überbeanspruchte, übermüdete und gequälte Augen sind der Blickfang unserer Zeit.

Das komplizierte Erscheinungsbild der vegetativen Dystonie hat sich immer ausgeprägter zu dem Begriff der „vegetativen Dystonie des Auges" ausgeweitet. So lassen sich heute bei zahlreichen Menschen Ermüdungserscheinungen des Auges bei der Naharbeit, Brennen der Augen, Verschwimmen und Flimmern vor den Augen, Lidflattern, Mückensehen und andere bedenkliche Störungen einer typischen vegetativen Dysfunktion am Auge feststellen.

AUGENTONICUM STULLN

Nachdem organische Sehfehler und Glaukomverdacht ausgeschaltet worden sind, stellt dieses Spezialpräparat in Indikation und Wirkung das neue Heilmittel vor:

Experimentelle und klinische Ergebnisse der Forschung, nach denen das Auge auf lokal applizierte spezifische Digitalis-Wirkstoffe bereits in sehr kleiner und daher völlig nebenwirkungsfreier Dosierung reagiert, eröffneten in Verbindung mit einer Aesculin-Komponente einen neuen Weg zur Behandlung dieser bisher kaum zu beeinflussenden Asthenopie, die immer mehr unter dem oben angeführten Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie des Auges auftritt.

Originalpackung 10 ccm mit Augen-Pipette

VEREINIGTE FLUSSPATGRUBEN GMBH STULLN / NABBURG OPF.
Abteilung Pharmazeutische Chemie

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verlag Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany